

**INSTITUTUL DE MEDICINA SI FARMACIE - IASI -
CATEDRA DE FIZIOLOGIE**

I. HAULICA , N. CARARE , C. ROTARU

in colaborare cu:

D. BRĂNISTEANU

A. CRINGU

GH. PETRESCU

A. STRATONE

FL. TOPOLICEANU

I. BORDEA

S. SLATINEANU

**ELEMENTE DE
FIZIOLOGIE**

FASCICOLA III

1978

TABLA DE MATERII**GLANDE ENDOCRINE**

Pancreasul endocrin - prof.dr.I.Haulică	2
Hipofiza - prof.dr.I.Haulică -	12
Tiroida - conf.dr.C.Rotaru -	46
Paratiroidale - conf.dr.C.Rotaru	61
Glandele suprarenale - conf.dr.C.Rotaru -	73
Fiziologia gonadelor - dr.I.Bordea -	93
Epifiza - prof.dr.I.Haulică -	122
Reglarea endocrină a mediului intern - șef lucrări dr.Fl.Topoliceanu	127

FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS**FIZIOLOGIA NEURONULUI - șef lucrări dr.D.Brânișteanu . . .**

Date sumare de histofiziologie neuronală	166
Structura pericarionului	167
Prelungirile neuronului	170
Tipuri de neuroni	171
Nevroglia	172
Formarea, diferențierea și creșterea neuronilor	173
Proprietăți funcționale fundamentale ale neuronului	174
Originea potențialului de repaus	175
Excitabilitatea structurilor nervoase	182
Conductibilitatea	198
Sinapsele	205
Caractere morfologice ale sinapselor cu transmi- tere chimică	205
Caractere funcționale ale sinapselor cu transmi- tere chimică	206
Tipuri de sinapse cu transmitere chimică	207
Etapale fundamentale ale transmiterii sinaptice	209
Mediatorii chimici (date generale)	212
Principii de organizare și funcționare sinaptică neuronala	
Activitatea reflexă. Arcuri reflexe mono și poli- sinaptice	228

	<u>Pag.</u>
Proprietăți funcționale de bază ale arcurilor reflexe mono și polisinaptice	233
Transmiterea și prelucrarea mesajelor în siste- mul nervos	235
FIZIOLOGIA MADUVEI - șef lucrări dr.D.Brănișteanu -	
Organizarea funcțională a măduvei spinării	245
Aferențe senzitive	245
Neuronii intercalari (de asociație, interneuronii)	248
Aferențe motorii de la centrii superiori	249
Neuronii motori	249
Funcția somato-motorie a măduvei	
Noțiuni de organizare generală a sistemelor motorii	251
Fusurile neuromusculare și receptorii tendinoși	253
Reflexele medulare de origine musculo-tendinoasă	256
Reflexe medulare de origine cutanată	261
Reflexe medulare de origine articulară	263
Reflexe medulare însoțite de spasm muscular	264
Rolul centrilor superiori în controlul activității medulare reflexe (șocul spinal)	265
Reflexe medulare cu importanță clinică	266
Funcția vegetativă a măduvei	270
Reflexe vegetative cu importanță clinică	270
Funcția de conducere a măduvei	
Funcția de conducere ascendentă	271
Funcția de conducere descendentă	271
FIZIOLOGIA ENCEFALULUI	
FIZIOLOGIA TRUNCHIULUI CEREBRAL - șef lucrări dr.Gh.Petrescu	
Funcția de conducere a trunchiului cerebral	273
Funcția de centru reflex a bulbului	275
Funcția de centru reflex a punții lui Varolio	286
Fiziologia mezencefalului	289
Privire de ansamblu asupra rolului trunchiului cerebral în activitatea motorie a organismului	299

- III -

	<u>Pag-</u>
FIZIOLOGIA DIENCEFALULUI - șef lucrări dr.Gh.Petrescu -	
Fiziologia epitalamusului	305
Fiziologia talamusului	305
Fiziologia hipotalamusului	313
FORMATIA RETICULATA - șef lucrări dr.Gh.Petrescu -	
Rolul formației reticulate în activitatea musculaturii somatice	325
Rolul formației reticulate în reglarea funcțiilor vegetative	326
Rolul formației reticulate în reglarea stării de veghe	327
SOMNUL - prof.dr.I.Haulică, șef lucrări dr.Gh.Petrescu -	
Etape de desfășurare a somnului	333
Manifestări E.E.G. în cursul somnului	335
Efectele fiziologice ale somnului	340
Mecanisme de producere ale somnului	341
Visele	348
Starea de vigilență	349
Starea de veghe și conștiență	351
CEREBELUL - prof.dr.N.Cărare , șef lucrări dr.A.Grîngu -	
Structură generală și împărțire	353
Structură morfologică	355
Conexiunile cerebelului	357
Funcțiile cerebelului	
Activitatea bioelectrică a cerebelului	361
Potențiale evocate prin stimulare senzitivo-senzorială	363
Potențiale evocate prin stimulare corticală	364
Decerebelare totală la cîine și pisică	366
Decerebelare totală la primate	367
Ablația parțială a cerebelului	368
Stimularea cerebelului	369
Cerebelul și cortexul cerebral	370
Cerebelul și sistemul nervos vegetativ	371
Date anatomo-clinice	371
Sindromul flocculo-nodular paleocerebelos	371

	<u>Pag.</u>
Sindromul neo-cerebelos	372
SCOARTA CEREBRALA - prof.dr.N.Cărare, șef lucrări dr.A.Crîngu	
Considerații generale - arhitectonie -	373
Metode de cercetare a funcțiilor cortexului cerebral	375
Aferențe corticale	377
Neocortexul - izocortexul	378
Neocortexul receptor	
Ariile sensibilității somatice	379
Ariile vizuale	383
Ariile auditive	384
Ariile gustative și olfactive	385
Ariile vegetative	386
Neocortexul efector	388
Aria 4. Brodmann - frontala ascendentă	389
Aria 6 Brodmann	392
Arii inhibitorii corticale supresive.	393
Date anatomo-clinice	394
Cortexul de asociație	395
Cortexul prefrontal	397
Eferențe motorii corticale - sistemul piramidal	398
Sistemul extrapiramidal.	399
Corpii striați	400
Date experimentale	402
Date anatomo-clinice	403
Nucleii extrapiramidali subcortostriati	405
Alcocortexul	405
Sistemul limbic	406
Reflexele condiționate	408
Rolul formației reticulate în formarea reflexelor condiționate	413
Importanța condiționării	414
Limbaajul vorbit și scris	415
Fonația	416
Producerea sunetelor	418
Caracterele generale ale vocii umane	419



	<u>Pag.</u>
Cavitățile aeriene supraglotice	420
Învățatul limbajului	420
Mecanisme corticale ale vorbirii	421
Afazia motorie	422
Afaziile senzoriale	423
SISTEMUL NERVOS VEGETATIV - prof.dr.I.Haulică -	
Particularități morfofuncționale	425
Dualitatea inervației vegetative eferente	430
Căile vegetative aferente	434
Arcul reflex vegetativ	435
Transmiterea neuronală	436
Funcțiile sistemului nervos vegetativ	439
Rolul integrativ al sistemului nervos vegetativ . . .	445
METODE DE EXPLORARE PARAOLINICĂ A SISTEMULUI NERVOS -	
- șef lucrări dr.Ana Stratone -	
Electroencefalografia	451
Electrocorticografia	465
Stereoelectroencefalografia	470
Potențialul evocat	472
Reencefalografia	476
Ultrasonencefalografia	480
Termografia	485
Folosirea izotopilor radioactivi în explorarea siste- mului nervos central	486

GLANDELE ENDOCRINE

Glandele endocrine sînt glande a. c  rer produși de secreție se varsă direct în umorile organismului în vederea transportării lor pe cale sanghină   i influen    rii în sens stimulator sau inhibitor a organelor țintă, plasate de regulă, la distanță de teritoriul secretor. Ca teritorii efectoare, secretoare de substanțe biologice active denumite hormoni (de la grecescul *hormao* = a stimula), ele participă alături de mediatarii chimici, cataboli  i   i ioni la reglarea umorală a tuturor funcțiilor somato-vegetative ale organismului.

Ideia existenței unor glande cu secreție internă aparține lui Cl. Bernard (1855), care a constatat prin dozări comparative de glucoză în s  ngele recoltat din vena port     i venele suprahepatice că ficatul lansează mari cantități de glucoză în s  nge. De la funcția glicosecretoare a ficatului s-a trecut la generalizarea fenomenului, emi    ndu-se ipoteza că în afara glandelor care-  i revarsă produ  ii de secreție la exterior prin canale diferențiate, există o altă categorie de teritorii secretoare, a căror secre    i sînt preluate   i vehiculate în întregul organism de către medicul intern O astfel de substanță a fost pusă în evidență de Vulpian (1856)   n s  ngele efluent suprarenal cu ajutorul perclorurii de fier.   n prezența acesteia, s  ngele recoltat în vena suprarenală se colera în verde, datorită nucleului pirocatehinic al adrenalinei secretate de glanda medulo-suprarenală. Ulterior, Lancereaux (1877) atrage atenția asupra rolului endocrin al pancreasului, iar Brown Séquard (1889-1890) atribuie rol de glande cu secreție internă hipofizei   i gonadelor. El este dealtfel printre primii care demonstrează rolul stimulant al extractelor testiculare asupra gonadelor masculine, comportamentului sexual   i activității psiho-somatice în general.

Denumirea de hormon dată inițial substanțelor secretate de glandele endocrine apare în fiziologie în 1902, cu ocazia cercetărilor lui Bayliss   i Starling privind reglarea secreției pancreat  rilor.

creatice de către secretina duodenală, transportată pe cale sanguină la nivelul acinilor pancreatice.

Noțiunea de hormon a fost extinsă ulterior și la mediato-rii chimici, denumiți impropriu neurohormoni, precum și la o serie de substanțe rezultate din metabolismul tisular, cunoscute actual-mente sub numele generic de hormoni locali, cum sînt histamina, serotonina, plasmakinele, prostaglandinele, sistemul renină-angio-tensină și chiar bioxidul de carbon (hormon respirator). Contrar produșilor de secreție ai glandelor endocrine, hormonii locali acționează la locul de formare, participînd ca factori de autore-glare locală a diverselor forme de activitate tisulară.

În scop didactic, limităm conținutul noțiunii de hormon la produșii de secreție ai celor opt glande endocrine, precizînd că după structura chimică, aceștia pot fi împărțiți în : hormoni de natură sterică (hormonii corticosuprarenali și sexizi), peptidică (hormonii hipofizari, pancreatici și paratiroidieni) și aminesacidică (hormonii tiroidieni și medulosuprarenalieni). Pe plan funcțional, implicațiile normale și patologice ale glandelor cu secreție internă au fost puse în evidență prin observații cli-nice verificate pe animale de laborator, la care s-au urmărit atît consecințele exciziei chirurgicale a acestora cît și efectele ad-ministrării extractelor glandulare respective. Majoritatea hormo-nilor ca primi mesageri, acționează la nivel celular prin cel de al doilea mesager AMP clinic, așa cum se va vedea în cazul glu-cagonului.

Pancreasul endocrin

În afara secreției acinoase exocrine, reprezentată de fer-mentii pancreatici indispensabili digestiei intestinale (tripsină, amilază, lipază), pancreasul îndeplinește un important rol endocrin. Dualitatea sa funcțională a fost stabilită în a doua jumătate a secolului al XIX-lea, la scurt timp după ce Lancereaux (1877) a semnalat prezența unor leziuni pancreatice la pacienții cu boala zahărului. Pornind de la această observație, Mehring și Minkowski (1889) realizează la cîine un tablou clinic și umeral similar cu cel din diabetul zaharat uman prin pancreatectomie parțială sau

totală. La rândul său, Laguesse (1893) aduce argumente morfologice în favoarea participării insulelor Langerhans (1869) la producerea secreției endocrine pancreatice, pe care Meyer o denumește sugestiv insulină, cu mult înainte de a fi fost izolată. Extragerea și izolarea sa din pancreasul de bovine a fost realizată în 1922 de către Collip, Banting și Best la câteva luni după ce Paulescu (1921) i-a semnalat prezența în extractele pancreatice. În 1926, Abel și colab. au obținut-o sub formă cristalizată, în 1955 Langer a stabilit structura chimică a acesteia, iar în 1966, Kung Yuesh-Ting a preparat prima insulină sintetică.

Problema rolului endocrin al pancreasului s-a complicat însă din 1930 încolo, când Burger (1930-1935) atrage atenția asupra factorului hiperglicemiant pancreatic denumit glucagon sau H.G.F. (hiperglicemic-glicogenolitic-factor). Cercetările care au urmat precizând acțiunea antagonistă față de insulină a acestuia, au întregit tabloul participării pancreatice la reglarea hormonală a echilibrului glicemic.

Date morfo-funcționale

Ca structuri secreteare de hormoni pancreatici, insulele Langerhans în număr de 20-30 insule/mm³ reprezintă aproximativ 1-2 % din greutatea întregului pancreas (1-2 milicame). Ele conțin 6 tipuri de celule, concentrate în regiunea capului pancreatic din care primele trei (alfa, beta și gama) asigură funcția endocrină a pancreasului.

Celulele alfa voluminoase constituie 20 % din totalul insulelor și sînt sediul proceselor de secreție a glucagonului. Celulele beta sînt mai mici dar mai numeroase (75 % din insule) și secretă insulina. În timp ce granulele alfa sînt insolubile în alcool, conținutul granular al celulelor beta se solubilizează cu ușurință în soluțiile hidre-alcoolice. Primele sînt distruse de cobalt, iar cele aparținînd tipului beta sînt degradate ireversibil de alexan. Diabetul alexanic este dealtfel, frecvent utilizat ca model experimental în cercetările de diabetologie.

La rândul lor, celulele gama negranulate par a îndeplini rol de elemente precursorare ale celulelor alfa și beta. Dintre celelalte tipuri de celule, care nu depășesc 5 % doar celulele

delta conțin urme de gastrină (Lemsky și colab.1969).

Diabetul experimental realizat prin extirparea pancreasului se însoțește de profunde dereglări metabolice reprezentate de hiperglicemie, glicozurie, hiperazotemie, hiperlipemie, cetonemie, slăbire pronunțată, scăderea pH-ului și rezervei alcaline, dereglări ce se întâlnesc la majoritatea diabeticilor. Extractele pancreatice, ca și tratamentul de substituție cu insulină amendează dezechilibrurile umorale și nutriționale create de perturbarea metabolismului glucidic, lipidic și proteidic în lipsa insulelor Langerhans.

1. Insulina își datorează numele originii sale anatomice, insulare. Ea este un polipeptid format din 51 aminoacizi dispuși în două lanțuri peptidice unite prin două punți disulfidice. Lanțul peptidic A conține 21 aminoacizi, din care două molecule de cisteină reunite între ele printr-o punte -S-S-.

Lanțul peptidic B este constituit din 30 aminoacizi cu câte o moleculă de cisteină în poziția 7 și 19.

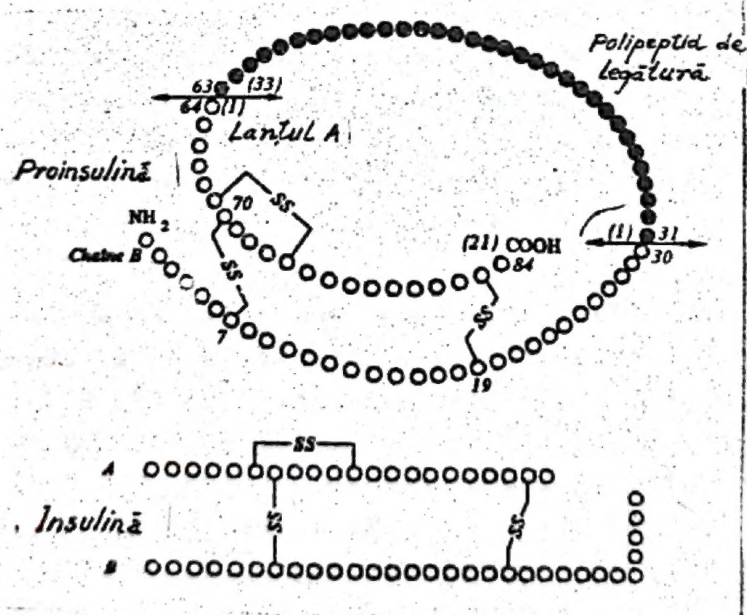


Fig.1

Cele două lanțuri sînt legate prin punțile disulfidice de la nivelul lui A₇-B₇ și A₂₀-B₁₉. Ruptura acestor punți duce la

dispariția acțiunilor metabolice ale insulinei. Greutatea sa moleculară (g.m.) de ansamblu este de aproape 6000, mai exact 5734. În soluții, insulina formează cu ioni metalici agregate moleculare cu g.m. mai mare (12.000 sau chiar 36.000) și rezorbție mai lentă.

În vivo, celulele betainsulare sintetizează hormonul activ dintr-un precursor denumit preinsulină, constituit din 84 aminoacizi. Sub influența unei proteaze celulare specifice de tip tripsină, acesta este clivat la două nivele, liberând lanțurile A și B ale insulinei și un polipeptid de joncțiune inactiv. Mici diferențe în secvența aminoacizilor din structura proteică a insulinei pot apare de la o specie la alta fără afectarea acțiunilor sale hormonale. Singurul risc îl constituie proprietățile antigenice, producătoare de anticorpi specifici inactivanți ai insulinei injectate. În condiții normale inactivarea se realizează cu ajutorul unei insulinaze hepatice, renale sau musculare care reduce la jumătate activitatea insulinei circulante în aproximativ 40 min.

Acțiunile insulinei se adresează în primul rând metabolismului glucidic. La câteva minute după administrarea intravenoasă a acesteia se produce o scădere brutală a concentrației glucozei din sânge. Efectele hipoglicemiante ale insulinei se datoresc creșterii consumului de glucoză la nivel celular pe de o parte și intensificării procesului de transformare și depozitare în țesuturi sub formă polimerizată de glicogen pe de altă parte. Tesutul muscular și ficatul, ca principale organe de depozit, conțin în primul caz 200-300 g de glicogen, iar în cel de al doilea între 50 și 150 g.

Captarea și utilizarea glucozei de către mușchiul izolat crește în prezența insulinei. Mai dificilă de pus în evidență este acțiunea directă a acesteia la nivelul ficatului. La animalul pancreatectomizat, rezervele hepatice de glicogen scad chiar în condițiile hiperglicemiei. Adănsul de insulină restabilește conținutul în glicogen al ficatului, reducând debitul hepatic al glucozei (ficatul eliberează mai puțină glucoză decât primește).

Intensificarea glicogenopexiei musculare și hepatice, dublată de catabolismul crescut al glucozei, contribuie la realizarea hipoglicemiei insulinice.

În prezența insulinei, aproximativ o treime din glucidele

alimentare sînt convertite în lipide (acizi grași și glicerol) prin intermediul plăcii turnante, a metabolismului intermediar, reprezentate de acetilcoenzima A. Cupole de ficat provenind de la șebelanii diabetici nu încorporează acetatul în lanțul acizilor grași. Adăusul de insulină stimulează sinteza acestora in vitro, crescînd cîtul respirator ca urmare a utilizării glucozei la sinteza de lipide.

În lipsa insulinei și a metabolizării normale a glucozei, se produce intensificarea compensatoare a consumului de lipide. Catabolizarea exagerată a lipidelor prin beta-oxidare favorizează sinteza de corpi cetonici și colesterol, prezenți în cantități crescute în sîngele diabeticilor. Administrarea insulinei restabilind metabolismul glucidic, acționează indirect asupra catabolismului lipidic, în sensul frînării sale și activării proceselor de biosinteză a acizilor grași pe seama consumului crescut de glucoză. De aici, utilizarea insulinei în cura de îngrășare.

Paralel cu efectele hipoglicemiante și de activare a formării de lipide, insulina afectează substanțial și metabolismul proteic. În acest sens pledează atât proteoliza exagerată de la diabetici cît și stimularea sintezei proteice de către insulină. Dispariția metioninei marcate din plasma diabeticilor se face mai lent decît la normali, iar insulina activează captarea acesteia de către țesutul muscular. Acțiunea insulinei asupra sintezei proteice ridică problema rolului său eventual în creștere. Între principalul factor stimulator al creșterii-hormonul somatotrop și insulină pare să existe o sinergie funcțională, sugerată de efectele cumulative asupra anabolismului proteic.

Activînd atât procesele de stecare a glucozei sub formă de glicogen cît și de sinteză a lipidelor și proteinelor pe seama glucidelor alimentare, insulina deține alături de alți hormoni anabolizanti un important rol fiziologic în creșterea rezervelor energetice potențiale, pe care organismul le va putea utiliza în funcție de necesități, în scop plastic, energetic sau funcțional.

Mecanismul de acțiune a insulinei asupra celor trei metabolisme este complex și diferă de la un țesut la altul. Dintre nu-

Mer
Num

act:
le :

că 1
de f
Reac

plede
tatul
tre p

direc
inhib
părta
tivar

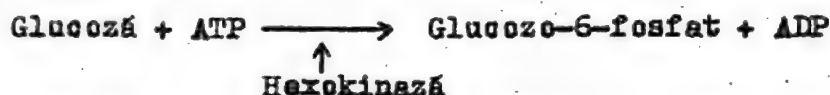
(1949-
crește
și uti
cresce

intrac
olic c
zante.
xelula
scădere
mult s
adrenal
metabol

merecasele teorii emise, două au intrat în literatură pe baza unui număr mare de date experimentale.

Prima pune efectele metabolice ale insulinei pe seama acțiunii sale asupra activității hexokinazei, iar cea de a doua le atribuie creșterii permeabilității celulare.

- Teoria hexokinazei emisă de Cori (1945-1950) postulează că insulina intervine în fața inițială a metabolismului glucozei, de formare a glucozo-6-fosfatului cu participarea hexokinazei. Reacția pe care ar favoriza-o insulina ar fi următoarea :



În favoarea afectării specifice a degradării glucozei pledează faptul că animalul diabetic metabolizează fructoza, lactatul sau piruvatul, dar nu și glucoza. Fenomenul apare și in vitro pe secțiuni de ficat provenite de la animale diabetice.

Interacțiunea dintre insulină și hexokinază nu pare a fi directă, ci mediată de o antihexokinază, ale cărei proprietăți inhibitorii ar fi blocate în prezența hormonului pancreatic. Îndepărtarea activității antihexokinazei sanghine ar face posibilă activarea metabolizării glucozei de către hexokinază.

- Teoria permeabilității membranare elaborată de Levine (1949-1950) susține că principala acțiune a insulinei constă în creșterea permeabilității celulare la glucoză. Debitul de captare și utilizare a glucozei de către diferite tipuri de celule apare crescut sub influența insulinei atât in vivo cât și in vitro.

În timp ce unii autori presupun existența unui mesager intracelular specific insulinei, alții admit participarea AMP-ciclic ca principal mediator biochimic al acțiunilor sale anabolizante. Într-adevăr în afara creșterii concentrației glucozei intracelulare pentru glicogenoză și lipogeneză, insulina provoacă și scăderea AMP-ciclic din celulă. Creșterea acestuia pare a fi mai mult sau mai puțin specifică hormonilor catabolizanți (glucagon, adrenalină, ACTH etc.). Inhibarea sa de către insulină comutează metabolismul celular de tip catabolic spre reacții anabolice de

sinteză și stocaj.

Efectele membranare și enzimatică "de profunzime" ale insulinei se completează, realizând răspunsul unitar al celulei. Cele două teorii, punând accentul pe unul sau altul din efectele insulinei la nivel celular, de fapt se întregesc. Permeabilizarea membranei pentru glucoză, rezultată din contactul insulinei cu receptorul membranal, este urmată de activarea oxidării și utilizării sale în procesele de glicogeneză, lipogeneză și sinteză proteică, cu ajutorul unui echipament enzimatic diferențiat. Hexokinaza și adenilciclaza membranală implicată în sinteza de AMP ciclic sînt doar două din numeroasele enzime interesate în acțiunea hipoglicemiantă a insulinei.

Insulinosecreția și reglarea sa

Cu ajutorul unor metode din ce în ce mai perfecționate, s-a putut stabili secreția de fond și de necesitate a insulinei. La om, secreția de bază variază între 0,005 și 0,035 unități/kg/h. Insulinemia normală la subiectul flămînd se situează în jurul a 20 microunități pe ml. de plasmă. Secreția zilnică este de aproximativ 40 unități, cu variații mari în plus sau în minus, în funcție de aportul alimentar de glucide.

Dozarea insulinei din sînge se poate face fie cu metode biologice, fie radioimunologic. Primele obiectivează prezența acesteia prin acțiunile metabolice pe care le exercită asupra unor preparate biologice adecvate ca : - efectul hipoglicemiant pe șobolanul cu diabet aloxanic, hipofizectomizat și suprarenalectomizat ; - captarea și utilizarea glucozei de către diafragmul sau țesutul adipos periependimar de șobolan etc.

Metodele biologice permit identificarea unor concentrații de 10-100 microunități de insulină /ml. Tehnicile radioimunologice sînt mai sensibile, decelînd cantități mici, de sub o microunitate pe ml. La baza determinării radioimunologice a insulinei stau proprietățile sale antigenice semnalate de Berson și Yalow (1956). Plasma diabeticilor tratați cu insulină de porc conține anticorpi antiinsulinici, ce pot fi saturați cu hormonul radioactiv, a cărui grad de disocare de către insulina prezentă în plasma cercetată

permite stabilirea concentrației sale în proba respectivă. Pe acest principiu se bazează dealtfel dozarea tuturor hormonilor cu structură peptidică, prevăzuți cu proprietăți antigenice.

Cantitatea de insulină necesară scăderii glicemiei la 0,45 g % la iepurele de 2 kg în inanție de 24 ore poartă numele de unitate fiziologică. Unitatea clinică reprezintă 1/3 din unitatea fiziologică. Etalonul internațional de insulină conține 22 u pe mg de substanță activă.

Conținutul în insulină a sîngelui depinde nu numai de capacitatea secretorie a insulelor Langerhans, ci și de dispariția sa prin utilizare sau degradare la nivel tisular. Insulina marcată cu I_{131} a fost regăsită în mușchi, tubii renali și mai ales în ficat, unde este inactivată cu ajutorul insulinazei prin ruperea punților disulfidice.

Debitul insulinoscreției este adaptat în permanentă la conținutul glucozei sanghine în așa fel încît menține glicemia constantă de 1 g %. Creșterea glucozei din sînge determină stimularea secreției de insulină și invers, în vederea restabilirii echilibrului glicemic. Reacțiile pancreatice corectoare se produc prin două mecanisme :

- prin acțiunea directă a glucozei sanghine asupra celulelor betainsulare secretoare de insulină ;

- prin mecanism neurereflex, cu participarea centrilor cevrașiali și nervilor insulinoscretori.

Reglarea directă este mai importantă decît cea reflexă. Ea ține de marea sensibilitate a insulelor pancreatice față de glucoză.

Transplantarea pancreasului în regiunea gîtului la nivelul vaselor carotido-jugulare reduce hiperglicemia cîinelui diabetic și nu provoacă hipoglicemie la animalul normal, deși i se dublează țesutul secretor pancreatic. Secreția de insulină se adaptează deci la conținutul în glucoză a sîngelui în afara oricărei participări nervease, pe cale exclusiv umorală. În afara glucozei, alți produși de digestie ca aminoacizii și acizii grași sînt capabili să stimuleze secreția de insulină. Insuși insulinea este un factor de autoreglare a insulinoscreției prin feed-

back negativ.

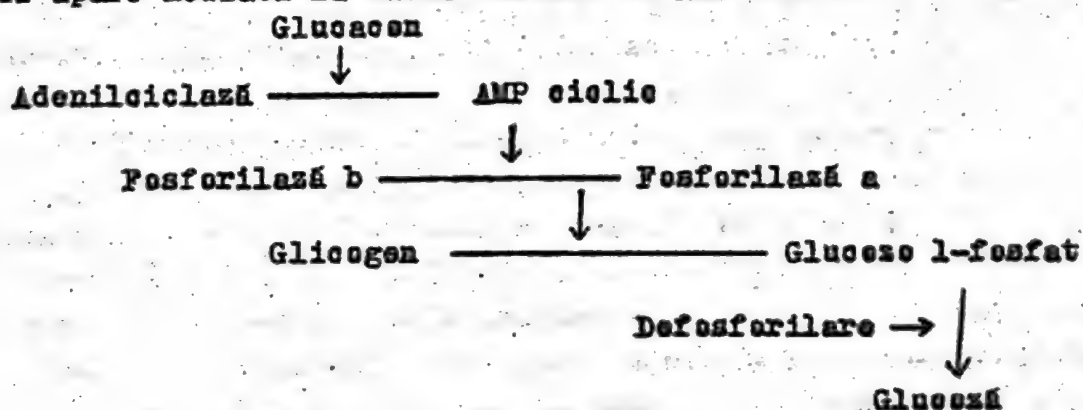
Reglarea nervoasă este asigurată de inervația simpatico-parasimpatică a pancreasului, dependentă de plexul solar.

În timp ce stimularea nervilor vagi activează insulino-secreția, simpaticul acționează în sens inhibitor. La rândul lor vagii transmit impulse activante de la nivelul centrilor insulino-secretori din nucleul ventro-lateral al hipotalamusului. Reglarea nervoasă deși nu este indispensabilă, asigură secreția "psihică" de insulină. Ca factori umorali ai reglării nervoase vegetative, participă acetilcolina în sens activator și catecholaminele în sens inhibitor, prin intermediul receptorilor alfa-adrenergici.

2. Glucagonul este cel de al doilea hormon pancreatic implicat în reglarea echilibrului glicemic. Încă de la primele încercări de utilizare a extractelor pancreatice în scop terapeutic, s-a remarcat că efectele hipoglicemice nu apăreau imediat, ci erau precedate de o scurtă fază hiperglicemică. Ipoteza existenței unui posibil alt factor pancreatic decât insulina, a fost confirmată de Burger, care a izolat în 1930 glucagonul, prevăzut cu acțiuni hiperglicemice și glicogenolitice. Ulterior, Staub (1950) i-a stabilit greutatea moleculară (3482) și structura chimică, precizând că este vorba de un polipeptid format din 29 aminoacizi. În ceea ce privește originea glucagonului, numeroase fapte experimentale au dus la concluzia că el este secretat de celulele alfa ale insulelor Langerhans. Astfel, extractul de pancreas prelevat de la animale tratate în prealabil cu aloxan (în vederea distrugerii celulelor beta) prezintă numai efecte hiperglicemice. Administrarea clorurii de cobalt din contra, distruge selectiv celulele alfa, lăsând intactă secreția betainsulară. La rândul lor, tehnicile imunofluorescente au precizat sediul secreției de glucagon la nivelul celulelor alfa, cu localizare predominantă în coada pancreasului. În sfârșit, metoda radioimunologică a permis să se deceleze glucagonul în venele pancreatice, alături de insulină. Concentrația sa sanghină este în general, mai mică decât a insulinei. Acțiunea glicogenolitică apare însă evidentă la o,01 micrograme pe ficatul izolat de oșine. La omul adult, administrarea

intramusculară a 1 mg glucagen provoacă o hiperglicemie marcată în următoarele 30 minute, care persistă 2-3 ore. Efectul hiperglicemiant este de 30-50 ori mai puternic decât al adrenalinei și se datorește intensificării glicogenolizei hepatice. În favoarea naturii exclusiv hepatice a hiperglicemiei rezultate, pledează faptul că glucagonul este fără efect atât la animalul în prealabil hepatectomizat cât și la diabetici, cu rezerve de glicogen modeste sau nule la nivelul ficatului. Dealtfel, acțiunea maximă a glucagonului este obținută în cazul injectării sale în vena portă. In vitro glucagonul activează glicogenoliza numai în cupe de țesut hepatic, nemodificând conținutul în glicogen al musculaturii striate. Hiperglicemia rezultată este deci consecința efectelor glicogenolitice hepatice.

După cum se știe, glicogenoliza constă din transformarea glicogenului în glucoză-1-fosfat cu participarea obligatorie a fosforilazei. În celula hepatică, aceasta se găsește sub formă inactivă, de fosforilază b. În prezența glucagonului, este activată adenilciclaza membranară formatoare de AMP ciclic, ca principal factor de transformare a fosforilazei b inactive în fosforilază a, activă. În felul acesta, acțiunea glicogenolitică a glucagonului apare mediată la nivel celular de AMP ciclic.



Reglarea secreției de glucagon depinde în primul rând, de conținutul în glucoză a sîngelui. Polesindu-se circulația încrucișată ca model experimental, s-a demonstrat că hipoglicemia stimulează secreția de glucagon, în timp ce hiperglicemia face eficient invers. Paralel cu creșterea insulinesecreției, aportul

exagerat de glucide inhibă secreția de glucagon. Dezechilibrele glicemice declanșează astfel reacții corectoare cuplate, la care participă ambii hormoni pancreatici. Acestea sînt dominate însă de efectele hipoglicemiante ale insulinei, întrucît pancreatectomia este constant urmată de hiperglicemie și diabet experimental.

Intervenția glucagonului apare mai evidentă la animalele cu diabet alaxanic decît la cele pancreatectomizate datorită persistenței celulelor alfa secretoare de hormon hiperglicemiant.

Componenta umorală a autoreglării secreției de glucagon este întregită, ca și în cazul insulinei, de veriga nervoasă, reprezentată de inervația vegetativă simpatică-parasimpatică a pancreasului. Simpaticul este glucagonosecretor iar vagul inhibă secreția alfa insulară de glucagon. La rîndul lor, cele două tipuri de fibre vegetative sînt sub controlul centrilor glicoreglatori din hipotalamus, care vor fi discutați ulterior.

H I P O F I Z A

Deși prezența hipofizei la baza creierului a fost semnalată de Galen încă din secolul II al erei noastre, rolul său endocrin n-a putut fi stabilit decît la sfîrșitul secolului trecut, la scurt timp după efectuarea primelor hipofizectomii experimentale (Brown Séquard, 1890).

De-a lungul veacurilor i s-au atribuit diverse funcții, începînd cu rolul de centru al emoțiilor și sfîrșind cu participarea sa la procesele de gîndire și ideatie. Una din cele dintîi indicații asupra funcțiilor reale ale hipofizei sau pituitarei (glandă colectoare de pituite cerebrale, ce se scurg sub formă de mucus în fosele nazale - după Vesalius) provine de la Pierre Marie și Marinescu (1886), care au descris un caz de tumoră hipofizară cu tulburări de creștere de tip acromegalic.

Prima demonstrație că țesutul glandular hipofizar conține un factor biologic activ aparține însă lui Oliver și Schäffer (1895). Aceștia au arătat că extractele apoase hipofizare produc o intensă vasoconstricție și hipertensiune. Ulterior, Cushing

(1905-1909) a observat că hipofizectomia practicoată la animalul nou-născut provoacă un pronunțat deficiit de creștere, ce poate fi parțial îndepărtat cu ajutorul extractelor hipofizare (Aschner, 1912).

Camus și Roussy (1912), constatînd că lezarea tuber cerebriului hipotalamic este urmată de alterări hipofizare, introduc noțiunea de complex hipotalamo-hipofizar. Pe de altă parte, Smith (1926) a semnalat că, în afara tulburărilor de creștere, hipofizectomia determină atrofia gonadelor, tiroidei și suprarenalelor.

Consecințele morfo-funcționale variate ale extirpării hipofizei dublate de efectele multiple ale administrării de extracte hipofizare (stimularea creșterii, hipertrofia gonadelor etc.) sugerau rolul secretor-multiplu al acesteia, cu acțiune diferențiată asupra principalelor glande cu secreție internă. La rîndul lor, cercetările de anatomie și histologie privind relațiile neurovasculare dintre hipofiză și hipotalamus, au dus la descoperirea circulației portale hipofizare de către Pepa și Fielding (1930) și la consolidarea conceptului actual de complex hipotalamo-hipofizar. Evidențierea neurosecreției hipotalamice de către Scharrer (1928-1936) a determinat pe unii autori (Roussy și Mesinger, 1928) să atribuie hipotalamusului rolul unei veritabile glande diencefalice, iar pe Harris (1945) să considere hormonii hipofizari drept neurohormoni. Identificarea și stabilirea structurii chimice a acestora de către Schally, Guillemin și Yalow a fost recent (1977) onorată cu premiul Nobel.

Date morfo-funcționale generale

Situată sub hipotalamus, în șeaua turcească a corpului sfenoidului, hipofiza are la om o formă ovalară în beb de fasole, cîntărind 0,6-0,7 g. Doar la femeia gravidă greutatea glandei este ceva mai mare. La noul născut, hipofiza cîntărește deja 0,13 g.

La mamifere, glanda este formată din doi lobi cu structură și funcții distincte. Lobul anterior avînd structură glandulară, a fost denumit adenohipofiză, iar cel posterior bogat în țesut nervos, este cunoscut sub numele de neurohipofiză sau retro-

hipofiză. Un al treilea lob intermediar se găsește la pești, batracieni și alte vertebrate primare. Acesta aparține adenohipofizei în cazul mamiferelor. Cei doi lobi hipofizari au origine embriologică diferită. În timp ce adenohipofiza provine din pungă lui Rathke, formațiune epitelială oro-faringiană, neurohipofiza este o emanație a sistemului nervos diencefalic cu care rămâne în relații de continuitate prin tractusul hipotalamo-hipofizar. Ca parte componentă a tijei pituitare, acesta asigură migrarea materialului neurosecretor, format din hormoni retrohipofizari și o proteină transportoare numită neurofizină, de la nivelul nucleilor supraoptic și paraventricular ai hipotalamusului anterior la hipofiza posterioară. Legăturile dintre hipotalamus și hipofiza anterioară sînt din contra, predominant vasculare, realizîndu-se pe calea circuli ției portale hipotalamo-hipofizare.

Poziția anatomică a hipofizei în imediata vecinătate a hipotalamusului nu este așadar o simplă coincidență embriologică. Cele două componente ale complexului hipotalamo-hipofizar, deși constituie entități structurale distincte, se comportă ca un tot unitar. Grație acestor particularități anatomo-fiziologice ale complexului hipotalamo-hipofizari, hormoni retrohipofizari, sînt sintetizați în hipotalamus și doar depozitați în hipofiză, iar cei adenohipofizari apar secretați de glandă numai sub influența unor factori de eliberare de proveniență hipotalamică.

Fiziologia hipofizei este astfel intim legată de aceea a hipotalamusului, care comportîndu-se ca o veritabilă masă de comandă, transmite pe cale nervoasă și umorală mesajele eliberatoare de hormoni hipofizari. În timp ce tractusul hipotalamo-hipofizar favorizează deplasarea produșilor de neurosecreție hipotalamică spre hipofiza posterioară, circulația portală asigură controlul umoral hipotalamic asupra secreției hormonale adenohipofizare.

Luată în ansamblu, hipofiza guvernează procesele normale de reproducere, creștere și nutriție. Acțiunile sale fiziologice multiple se realizează prin hormoni specifici adeno- și retrohipofizari. Primii îndeplinesc rol morfogenetic, metabolic și reglator al gonadelor, tiroidei și corticosuprarenalelor. La rîndul lor, hormoni retrohipofizari participă la reglarea diurezei, motilită-

ții uterine și secreției lactate.

Funcțiile variate ale hipofizei au fost stabilite cu ajutorul ablațiilor și administrării de extracte sau hormoni hipofizari.

Hipofizectomia deși este compatibilă cu viața, provoacă o gamă variată de dereglări, metabolice, cu consecințe morfo-funcționale diferite la tînăr față de adult. La animalele tinere încetează creșterea tuturor organelor și țesuturilor, ajungîndu-se la nanismul hipofizar experimental, caracterizat prin insuficiența dezvoltării somatice, absența maturației pubertare și atrofia glandelor tiroide și suprarenale.

La animalul adult, simptomatologia apare mai puțin spectaculoasă în lipsa tulburărilor de creștere. Ablatia hipofizei este urmată de instalarea progresivă a unei insuficiențe genitale, care duce în scurt timp la regresia sau chiar dispariția caracterelor sexuale primare și secundare. La mascul atrofia testiculară se însoțește de impotență, iar la femelă dispare maturația foliculară și ovulația. În plus, adultul hipofizectomizat prezintă atrofia tiroidei și suprarenalelor întîlnită la animalul tînăr cu răsunetul metabolic corespunzător (tendință la hipoglicemie, diabet insipid etc.). La om insuficiența hipofizară de cauză ereditară, tumorală sau chirurgicală înbracă un tablou variat, în funcție de vîrstă și intensitatea fenomenelor de hipopituitarism (complect sau parțial). Caracteristic este cazul nanismului hipofizar, în care deficitul de creștere nu se însoțește de tulburări nervoase.

Administrarea repetată de extracte hipofizare îndepărtează, ca și grefele de glandă, consecințele metabolice, morfologice și funcționale ale hipofizectomiei. Efecte similare, dar mai limitate, se obțin după tratamentul de substituție cu hormoni hipofizari. Aceștia se împart în hormoni adenhipofizari și retrahipofizari, după cum sînt secretați de hipofiza anterioară sau posterioară.

I. Hormonii adenhipofizari

Hipofiza anterioară secretă cel puțin 7 hormoni cu structură chimică și acțiuni fiziologice proprii. Termenul generic de tropine sau trofine hipofizare vine de la grecescul tropes = a se orienta spre, sau/și trafos = a nutri.

După structura chimică, hormonii adenohipofizari se împart în hormoni holoproteici și glicoproteici. Din prima categorie a hormonilor holoproteici cu structură peptidică simplă, fac parte hormonul de creștere (somatotrop sau STH), hormonul adenocorticotrop (ACTH), prolactina (mamotrop) și hormonul melanotrop (melanocitestimulator sau MSH). Hormonii adenohipofizari glicoproteici sunt reprezentați de hormonul tireotrop (TSH) și de cele două gonadotrofine, stimuloare la femei a maturăției foliculare (FSH) pe de o parte și transformării foliculului restant în celule luteale secretoare (hormonul luteinizant sau LH) pe de alta. La bărbat, gonadotrofinele hipofizare stimulează spermatogeneza în primul caz și secreția de hormoni testiculari în cel de al doilea.

Spre deosebire de hormonul de creștere și prolactină, care sunt secretați de celulele acidofile adenohipofizare, hormonii adenocorticotrop, tireotrop, foliculostimulant și luteinizant par a fi produși de secreție ai celulelor bazofile. Semnificația fiziologică a celor aproximativ 50 % de celule cromofobe, asecretoare, din hipofiza anterioară, este necunoscută încă. S-ar putea ca acestea să îndeplinească rol de celule precursoră pentru cele două tipuri de celule cromofile, secretoare.

1. Hormonul de creștere (somatotrop, STH) a fost izolat inițial de Avans (1921) în stare impură din hipofiza de bou. Administrarea sa determină la animalele tinere fenomene de gigantism, ca urmare a stimulării proceselor de creștere în general și a oaselor lungi în particular. Eforturile de extracție și purificare a hormonului au dus în 1944-1945 la identificarea de către Li și colab. a unei globuline cu greutate moleculară de 45.000 daltoni în adenohipofiza bovinelor, porcinelor și ovinelor, prevăzută cu proprietăți stimuloare a cartilajului de creștere și oaselor numai la animalele respective. Substanța izolată fiind inactivă la maimuță și om, cercetările de chimie extractivă au fost continuuate asupra hormonului de creștere uman.

În 1966, același grup condus de Li izolează din hipofiza umană un polipeptid înalt purificat cu greutate moleculară de

21.500 daltoni, format din 188 aminoacizi. Pentru că produsul satisfacea numai parțial criteriile de activitate biologică la maimuță și om, studiile au continuat, ajungându-se în 1973 (Niall și colab.) la precizarea structurii chimice a hormonului de creștere uman. Acesta este un peptid linear alcătuit din 191 aminoacizi cu 2 punți disulfidice și cu greutate moleculară de 22.000. Frația activă prezintă specificitate relativă întrucât stimulează creșterea și la maimuță, cîine și șobolan. Ea este nascută de o moleculă mai mare diferită de la o specie la alta. Determinările radioimunologice au identificat dealtfel două peptide imunoreactive în plasma umană. Unul cu greutate moleculară mare de 45.000 daltoni (big growth hormone) care ar îndeplini rol de prehormon al creșterii și altul cu greutate moleculară mică de 22.000 daltoni, (little growth hormone) adevăratul hormon de creștere.

Lobul anterior al hipofizei umane conține 3-6 mg de hormon somatotrop într-un tip de celule bogat granulate, ce reprezintă aproximativ 40 % din celulele cromafile adenohipofizare. Acestea secretă în jurul a 4 mg hormon în 24 ore. Concentrația sa plasmatică este mai mare la copil decît la adult, atîngînd în timpul paselor de creștere valori de pînă 300 μ g/litru.

Proprietățile biologice ale hormonului de creștere sînt multiple și generale, nelimitate la un anumit organ țintă. Ele sînt legate de specie și constau în primul rînd, în stimularea proceselor de creștere a oaselor, mușchilor, viscerelor, celulei, țesutului conjunctiv și adipos. La baza lor stau fenomene anabolizante de intensificare a sintezei proteice, dublate de activarea condro- și osteosintezelor. Creșterea oaselor se datorește stimulării condrogenezei și calcificării, ca urmare a intensificării activității mitotice a cartilagiilor de conjugare și depozitării calciului la nivelul osteoblastelor.

Un factor de sulfatare de origine hepatică denumit somatomedin pare implicat în producerea efectelor de creștere a cartilagiilor și oaselor de către hormonul somatotrop. Incorporarea sulfului radioactiv în condroitin sulfatul cartilagiului de conjugare apare de 3 ori mai intensă la animalul normal decît la cel hipofiectomizat.

Sudarea liniei epifizare la adult determinată de osificarea cartilagiului de conjugare intrerupe creșterea în lungime a oaselor. Excesul de hormon somatotrop la adultul cu epifizele sudate va duce la activarea osteosintezei în celelalte sectoare ale osului și la creșterea sa în grosime.

Dintre țesuturile moi, mușchii sînt deosebit de sensibili la hormonul de creștere. Masa musculară crește paralel cu excreția de creatinină, manifestînd o rezistență deosebită la efectele metabolice ale insulinei. De altfel, hormonul de creștere se comportă ca un veritabil antagonist fiziologic al insulinei la nivelul mușchilor și țesutului adipos.

Rinichii prezintă de asemenea o sensibilitate remarcabilă față de hormonul de creștere. La animalul hipofizectomizat, ei apar mici și cu deficiente funcționale atît pe linia filtrării glomerulare cît și a excreției tubulare. Hipertrofia compensatoare a rinichiului restant de la animalul nefrectomizat unilateral, nu se produce în lipsa hormonul de creștere, sugerînd rolul acestuia în fenomenele de adaptare renală. Creșteri similare au fost puse în evidență la nivelul ficatului, pancreasului și celorlalte viscere, excepție făcînd doar creierul. Ingroșarea pielii și dezvoltarea exagerată a colagenului pot apare în prezența hormonului de creștere în exces.

Efectele sale stimulative a creșterii somatice se datoresc activării proceselor metabolice de sinteză proteică pe seama consumului mărit de aminoacizi și a balanței pozitive a azotului și fosforului. Hormonul de creștere stimulează transportul activ de aminoacizi, captarea și utilizarea lor la sinteza de proteine mai ales în mușchi. Predominanța reacțiilor de sinteză asupra celor catabolice explică bilanțul azotat pozitiv și apariția de proteine nou formate la nivel ribosomal, chiar după administrare de actinomicină D (inhibitor al sintezei proteice). Fenomenul se datorește stimulării proceselor de decodare și transcripție din nucleu și formării crescute de ARN, care la rîndul său asigură sinteza mărită de proteine. În plus, hormonul de creștere inhibă degradarea proteinelor și utilizarea lor ca sursă de energie. Aceasta este furnizată de consumul exagerat de acizi grași liberi, mobilizați

din țesutul adipos de rezervă. Favorizînd mobilizarea și utilizarea lipidelor în scop energetic, hormonal somatotrop realizează un regim de cruțare a proteinelor și glucidelor.

Creșterea proteinelor tisulare sub influența efectelor anabolizante ale hormonului se însoțește de scăderea lipidelor, a căror mobilizare și conversiune în acizi grași, duce prin beta-oxidare la transformarea lor în acetil-CoA, în vederea utilizării ca principală sursă de energie. În același timp, somatotropul limitează sinteza de trigliceride din glucoză, accelerînd degradarea grăsimilor. Ca urmare a consumului crescut de acizi grași, cîtul respirator scade iar producerea acizilor aceto-acetic și -hidroxibutiric se intensifică, predispunînd la acumulare de corpi cetonici.

În afara efectelor anabolizante și cetogene, hormonul de creștere exercită cel puțin trei acțiuni asupra metabolismului hidrocarbonat. Acestea sînt : scăderea consumului de glucoză, creșterea depozitării sub formă de glicogen și inhibarea captării sale de către celulă pentru a fi degradată. În lipsa unui consum normal celular, concentrația glucozei din sînge crește cu 50-100 %. Pe această bază s-a atribuit hormonului somatotrop proprietăți diabetogene. Acțiunea sa hiperglicemiantă agravează diabetul pancreatic experimental, care la rîndul său se ameliorează după hipofizectomie. Houssay și colab. (1936) au semnalat printre primii, că ablația hipofizei reduce considerabil hiperglicemia la animalele diabetice. În timp ce hipofizectomia crește sensibilitatea la insulină, hormonul somatotrop o scade, datorită antagonizării efectelor acesteia asupra captării și utilizării glucozei la nivel celular.

Problema relațiilor dintre hormonul de creștere și insulină este mai complexă, deoarece creșterea apare stimulată numai în prezența insulinei. La animalul panacreatectomizat, hormonul de creștere fiind inactiv, s-a făcut presupunerea că acțiunile sale ar fi mediate de insulină. În realitate, este vorba de o acțiune directă, care interferează cu efectele celulare ale insulinei, realizînd reducerea consumului de glucoză, concomitent pătrunderii

aminoacizilor în celulă. Acțiunea directă a hormonului de creștere a fost evidențiată atât în vivo cât și în vitro. Dacă se blochează insulina cu anticorpi antiinsulinici, hormonul somatotrop continuă să intensifice pătrunderea acizilor aminați în celulă.

Între efectul anabolizant proteic și diabetogen glucidic pare să existe o adevărată balansare, care face ca primul să predomină în perioada de creștere, iar cel de al doilea, la adult. De altfel, testarea biologică a hormonului are la bază proprietățile sale de a stimula creșterea șobolanilor infantili hipofizectomizați sau grosimea cartilajului lor de conjugare la nivelul tibiei.

Testările biologice au fost înlocuite în ultimile decenii cu dozări radioimunologice, care au precizat concentrația plasmatică a hormonului de creștere la diferite vârste atât în condiții normale cât și patologice. În plasma noului născut se găsește 18-20 ng/ml, în timp ce la adult valorile medii oscilează în jurul a 0,5 ng/ml. Creșterile de peste 3 ng/ml la adult sînt patologice și se însoțesc de manifestări clinice și metabolice de tip acromegalic. Creșteri fiziologice apar în timpul somnului și a efortului fizic de performanță. Hipertrofia musculaturii scheletice și cardiace la sportivi se realizează cu participarea hormonului somatotrop. Animalele hipofizectomizate nu prezintă hipertrofie cardiacă compensatoare de efort.

Reglarea secreției de hormon somatotrop este insuficient cunoscută. Absența unei glande sau organ țintă, face posibilă intervenția mai multor factori nervoși și umorali. O primă informație autoreglatoare o constituie însăși concentrația plasmatică a hormonului de creștere. Prin reacții de feed-back scurt, pozitiv sau negativ, aceasta determină stimularea sau inhibarea secreției hipofizare de somatotrop. Ca factori stimulanți nespecifici intervine hipoglicemia, aminoacidemia și hormonii tiroidieni, care acționează sinergic cu STH asupra creșterii somatice.

A atât hipoglicemia insulinică cât și cea de foame de asemenea stimulează secreția de hormon somatotrop. Dintre aminoacizi, arginina este cea mai eficientă și perfuzia cu acest acid aminat se

folosește în clinica umană pentru explorarea funcțională a secreției hipofizare de STH.

Centrar hormonilor tiroidieni, estrogenii inhibă secreția hormonului de creștere. Agresiunile nociceptive și stressul în general, determină hipersecreție nu numai de ACTH ci și de STH, prin mecanismul excitării nespecifice a complexului hipotalamo-hipofizar. Leziunile distructive de la nivelul ariei supraoptice, nucleului ventromedian și jumătatea anterioară a eminentei mediane produc o scădere marcată a secreției de hormon somatotrop, demonstrând dependența acesteia de hipotalamus. Extractele de țesut hipotalamic stimulează secreția hormonului de creștere atât in vivo cât și in vitro, datorită unui principiu activ denumit factor de eliberare (releasing factor) a STH. Acesta a fost descoperit de Deuben și Meites în 1964 și izolat de Schally și colab. în 1969-1970. Este un decapeptid prevăzut cu o puternică acțiune stimulatorie a secreției adenohipofizare de hormon somatotrop.

În 1973, Guillemin și colab. au izolat o fracție peptidică din hipotalamus denumită somatostatina, care exercită efecte inhibitorii asupra secreției de STH. Somatostatina este constituită din 14 aminoacizi și împiedică descărcarea de somatotrop indusă de hipoglicemie. El acționează în sens inhibitor și asupra secreției de insulină și glucagon din pancreas. Semnificația fiziologică a acestor acțiuni periferice este încă necunoscută. În afara sursei hipotalamice, există și o secreție gastrică și intestinală de somatostatina, cu rol deprimant asupra eliberării de gastrină și secretină.

După Guillemin, somatostatina ar face parte din categoria ciberninelor larg distribuite în organism, pentru a modula acțiunea hormonilor la nivelul organelor țintă.

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH, corticotrofina sau corticostimulina) a fost izolat în 1943 de Li, Sayers și colab. din hipofiza de oaie și porc. Activitatea acestuia a fost apreciată inițial în funcție de stimularea creșterii țesutului glandular suprarenalian. În 1948, Sayers a observat depleția acidului ascorbic adrenal după administrare de ACTH, proporțională cu doza, propunând fenomenul ca metodă de determinare a activității sale hor-

monale. În 1954, Bell a stabilit structura chimică a ACTH-ului, iar în 1963, Li i-a realizat sinteza.

Din punct de vedere chimic, ACTH este constituit dintr-un lanț polipeptidic, format din 39 aminoacizi. Mici diferențe legate de specie pot apare în secvența aminoacizilor din poziția 25-33. Acestea nu afectează însă acțiunile hormonului, care depind în ultimă instanță de secvența primilor 24 aminoacizi. Dintre aceștia aminoacizii 1-17 sînt indispensabili efectelor hormonale, heptadapeptidul respectiv fiind de fapt cel mai activ. Deși este un polipeptid cu greutate moleculară sub 500 daltoni (4567), ACTH posedă proprietăți antigenice, generatoare de anticorpii specifici.

Sinteza sa are loc în celulele bazofile adenohipofizare prevăzute cu mici granulații colorate în roșu, a căror activitate secretorie este paralelă cu aceea a cortexului suprarenal.

Adenohipofiza umană conține aproximativ 50 unități de ACTH, (250 μ g), suficiente pentru aproape o lună în condiții bazale de viață. În absența stressului, concentrația plasmatică a ACTH-ului variază de la mai puțin de 1 mU/l seara la 3-4 mU/l dimineața. În condiții de stress, conținutul în ACTH al plasmei poate atinge 20 mU/l sau chiar mai mult. Atît secreția de fond cît și cea de necesitate a ACTH au fost stabilite cu ajutorul testului Sayers (depleția acidului ascorbic) și a determinărilor radioimnologice, folosindu-se un antiser specific. O altă modalitate privește debitul hormonilor corticoizi din sângele venos suprarenal.

Concentrația plasmatică a ACTH este rezultatul echilibrului dinamic dintre intensitatea proceselor de secreție și cele de inactivare. La om, ACTH dispare rapid din sânge, avînd o perioadă de înjumătățire de 10-18 minute. Răspunsul cortexului suprarenal, dispare mai lent, în aproximativ o oră. În lipsa ACTH-ului hipofizar, glandele corticosuprarenale se atrofiază.

Proprietățile biologice ale ACTH-ului sînt primare și secundare. Cele primare aparțin hormonului însăși și constau în stimularea zonei fasciculate a glandei corticosuprarenale, secretare de glicocorticoizi (cortizol și corticosteron). Sub influența ACTH-ului, secreția acestora crește rapid și proporțional cu doza, în intervalul scurt de 7-8 minute. Paralel cu activarea sintezei

și secreției de glicocorticoizi, ACTH stimulează zona reticulată și în mai mică măsură, chiar zona glomerulată a corticosuprarenalelor.

La animalul hipofizectomizat, cu capsulele suprarenale atrofiate, ACTH restabilește greutatea glandei și aspectul normal al zonelor fasciculată și reticulată. Hipersecreția de glicocorticoizi se însoțește de scăderea acidului ascorbic și colesterolului corticosuprarenal, implicat în sinteza hormonilor respectivi.

Referitor la mecanismul intim de acțiune, se admite că efectele stimulatorie ale ACTH-ului asupra secreției corticosuprarenale sînt mediate de AMP-ciclic. În favoarea acestui punct de vedere pledează faptul că adănsul de ACTH la cupe de țesut suprarenal incubate in vitro, crește conținutul acestora în AMP-ciclic, care la rîndul său stimulează steroidogeneza. Mai exact, ACTH activează transformarea colesterolului în pregnenolon, ca primă etapă a biosintezei glicocorticoizilor, cu participarea AMP-ciclic.

Proprietățile secundare ale ACTH-ului se datoresc efectelor biologice ale hormonilor glicocorticoizi, care vor fi menționate la capitolul respectiv.

Că acțiuni extracorticosuprarenale figurează efectele lipolitice, melanotrope și aldoesteroneeliberatoare slabe asigură doar 30 % din secreția de fond).

Dacă acțiunea lipolitică trebuie admisă cu rezervă, întrucît adenohipofiza de oase conține un hormon peptidic cu structură similară ACTH-ului și proprietăți lipolitice (Li și Chétien, 1967) activitatea sa melanotropă apare evidentă în insuficiența corticosuprarenaliană, în care pielea prezintă pigmentația caracteristică bronzată. Aceasta se datorește fie excesului de ACTH circulant prevăzut cu proprietățile melanocitostimulatorie, fie formării unui produs intermediar de inactivare similar cu MSH.

Debitul secreției de ACTH variază în limite largi, după cum este vorba de secreția de fond sau de necesitate. Însăși secreția bazală de aproximativ 1U/24 h prezintă variații diurne, influențate profund de suprasolicitățile din timpul stărilor de stress. Aceste variații sînt consecința reglării neure-umorale directe și reflexe a secreției de ACTH.

Reglarea secreției de ACTH. Principalul factor umoral îl constituie concentrația sanghină a hormonilor glicocorticoizi, reprezentați la om îndeosebi, de cortizol. Sub influența acestuia, secreția de ACTH scade, realizînd un veritabil mecanism de feed-back negativ și invers, crește în absența glicocorticoizilor din circulație. Administrarea de extracte corticosuprarenale sau de cortizol provoacă de altfel, atrofia zonei corticale a suprarenalelor, similară cu cea observată după hipofizectomie. Hipertrofia compensatoare a corticosuprarenalei restante după suprarenalectomie unilaterală nu apare la animalul hipofizectomizat sau tratat cu cortizol. Inhibarea biosintezei glicocorticoizilor suprarenali cu metopirenă, care blochează 11- - hidroxilarea, este din contra urmată de creșterea secreției de ACTH, ca urmare a deficitului de cortizol circulant. Testul cu metopironă se folosește în clinica umană pentru explorarea secreției de ACTH și a funcției axului hipofize-suprarenal în general.

S-a dovedit astfel că sinteza și eliberarea ACTH-ului hipofizar depinde de concentrația glicocorticoizilor din plasmă (corticosteron și mai ales cortizol). Adaptarea secreției de ACTH de către producții eliberați de o glandă periferică se realizează prin feed-back lung, în timp ce autoreglarea asigurată de ACTH-ul circulant este consecința relației de tip feed-back scurt. Prima modalitate deține un loc mult mai important decît cea de a doua.

În afara acestor informații umorale specifice, un rol deosebit revine factorilor nervoși nespecifici de origine extero- și interoceptivă. Aceștia sînt foarte numeroși și polimorfi, începînd cu variațiile termice (cald, frig), traumatismele și hemoragiile și sfîrșind cu efortul, anoxia, infecțiile sau stările psiho-emoționale. Ansamblul stimulilor nociceptivi nespecifici generatori de reacții neuro-hormonale complexe de adaptare și apărare poartă denumirea generică de stress.

Informațiile stressante nespecifice determină stimularea corticosuprarenalei cu participarea obligatorie a ACTH-ului hipofizar. Veriga hipofize-corticosuprarenaliană este indispensabilă reacțiilor de apărare contra factorilor de agresiune nervoasă și umorală, cunoscute sub numele de sindrom general de adaptare descris

de Selye (1936).

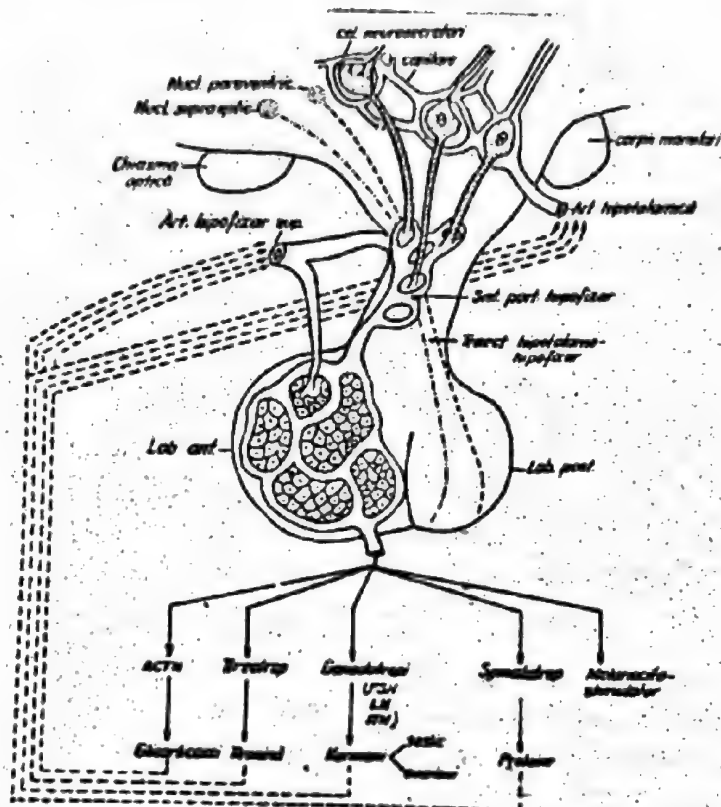


Fig. 2 SCHEMA INTERRELATIILOR DINTRE HIPOTALAMUS ȘI HIPOFIZA

Mecanismul de stimulare a secreției de ACTH în stress este independentă de reacțiile de feed-back specific dintre cortizol și ACTH. Descărcările de ACTH în stress fiind de necesitate, sînt imediate și se manifestă înainte de a se fi produs scăderea glicocorticoizilor circulanți.

În ceea ce privește locul de recepție și transmitere a informațiilor la celulele corticotrope adenohipofizare, acesta diferă în funcție de natura umorală sau nervoasă a stimulilor. În cazul stimulilor umorali, acțiunea se exercită direct asupra teritoriului glandular hipofizar. Ca exemplu poate fi dată influența inhibitoare a excesului de cortizol circulant. În sprijinul acțiunii directe pledează continuarea secreției bazale de ACTH în condițiile adenohipofizei transplantate sau cu tija infundibulară secționată. Sensibilitatea hipofizei "izolate" față de cortizolul circulant deși persistă, este insuficientă pentru a asigura nevoile

variabile de ACTH și glicocorticoizi ale organismului.

De aceea, reglarea directă este dublată de o componentă neuro-umorală indirectă, de origine hipotalamică. În timp ce exci-tarea electrică a planșeului ventriculului III provoacă efecte similare celor din stress, distrugerea electrolitică a acestuia nu mai este urmată de binecunoscuta activare a complexului hipofizo-corticosuprarenal după un stimul nociceptiv. Pe această bază s-a făcut presupunerea că stimularea de ACTH se realizează cu participarea hipotalamusului. Acesta îndeplinește rol atât de zonă receptoare pentru glicocorticoizii circulanți cât și de convergen-ță și integrare a aferențelor senzoriale din întregul organism. Prin intermediul eminentei mediane și a circulației portale de la nivelul tijei infundibulare, hipotalamusul participă la reglarea neuro-umorală a secreției de ACTH.

Implantarea cortizonului sau a altui steroid, ca dexametazonul, în eminente mediană produce la șobolan atrofia cortexu-lui suprarenal prin mecanismul inhibării secreției de ACTH.

Saffran și Schally (1955) au precizat că controlul hipo-talamic asupra secreției hipofizare de ACTH se face pe cale san-ghină cu ajutorul unui factor de eliberare a corticotrofinei (CRF sau corticotrofin releasing factor), secretat de eminente mediană. Acesta este un neurohormon cu structură peptidică similară cu a vasopresinei, a cărui secreție apare stimulată atât pe cale ner-vească cât și umorală. În timp ce lipsa glicocorticoizilor circulan-ți activează secreția de CRF, excesul lor în plasmă o inhibă. Blo-cind sinteza și secreția de CRF de către neuronii eminentei media-ne, dozele mari de cortizol împiedică secreția de ACTH în stress.

Rezumînd, se poate spune deci că reglarea secreției de ACTH se realizează prin reacții de feed-back negativ sau pozitiv pe cale directă hipofizară și indirectă hipotalamică, cu partici-parea CRF eliberat de la nivelul eminentei mediane.

Hormonul tireotrop (tireestimulina, TSH) a fost izolat în 1930, aproape simultan de Aron în Franța și Loeb în SUA. Sinteza și secreția sa se produce în celulele adenohipofizare cromofile de talie mică, prevăzute cu granulații bazofile. Diferențierea lor are loc tîrziu la fătusul uman, de abia în luna VI-a de gesta-

ție. La adult, hipofiza conține aproximativ 300 μ g de TSH. În plasmă se găsesc valori bazale medii de 1-2 μ g/ml, ce pot crește de 50 ori și mai mult, în cazul secreției de necesitate sau chiar a insuficienței tiroidiene.

Dozarea TSH hipofizar se poate face fie biologic, în funcție de creșterea ponderală a țesutului tiroidian, fixarea iodului, plasmatic sau eliberarea iodului hormonal, fie radioimuno-logic cu ajutorul unui antiser specific.

Din punct de vedere chimic, TSH este o glicoproteină cu greutate moleculară de 25.000 daltoni prevăzută cu proprietăți antigenice. În structura sa intră două subunități inegale, din care una se aseamănă cu LH.

Rolul fiziologic al TSH, constă în stimularea sintezei și secreției de hormoni tiroidieni. Efectele sale primare asigură dezvoltarea și funcția secretorie a glandei tiroide. La acestea se adaugă acțiunile secundare produse de hormonii tiroidieni, lansați în circulație sub influența tireostimulinei hipofizare. Hipersecreția de TSH determină mărirea glandei tiroide (gușă), iar lipsa sa este urmată de atrofie glandulară.

Administrarea de TSH la animalul normal sau hipofizectomizat determină :

- creșterea debitului sanghin, consumului de oxigen și glucozei în tiroidă ;
- hiperplazia tiroidei obiectivată prin creșterea în greutate a glandei și modificările histologice a celulelor și veziculelor tiroidiene ;
- accelerarea intrării iodului ionic din plasmă în corpul tiroidei, în vederea intensificării sintezei și secreției de hormoni tiroidieni.

Iodul deținând un rol capital în fiziologia glandei tiroide, TSH crește în primul rând concentrația acestuia în coloidal vezicular de la 25 până la 350 ori. Intensificarea procesului de concentrare se datorește activării pompei membranare de iod.

Cea de a doua acțiune a TSH-ului privește proteoliza tireoglobulinei din colodiul vezicular, în vederea eliberării de tiroxină. În continuare, este stimulată sinteza de tiroxină prin iodarea suc-

cesivă a tiroxinei și eliberarea hormonilor tiroidieni din coloidul vezicular.

Intre diferitele efecte ale TSH există un decalaj, reprezentat de stimularea mai întâi a secreției și apoi a iodocaptării și sintezei hormonale. În timp ce secreția de hormoni tiroidieni, apare precoce, atingând valori maxime în primele 2-3 ore de la administrarea TSH-ului, captarea iodului crește de abia în următoarele 24 ore.

În afara acestor efecte tiroidiene, TSH posedă și o acțiune extratiroidiană care se exercită asupra țesutului adipos în sens lipolitic, în vederea eliberării de acizi grași liberi.

Atât efectele tiroidiene cât și acțiunea lipolitică sînt consecința activării adenilciclazei membranare și formării de AMP ciclic, ca mesager biochimic la nivel intracelular. Prin intermediul acestuia, TSH își continuă acțiunea, deși este inactivat în 30-40 minute.

Activitatea TSH-ului hipofizar este dublată mai ales la hipertiroidieni de cea a LATS (factor stimulator tiroidian cu acțiune de lungă durată). Acesta are origine extrahipofizară probabil limfocitară, întrucît se găsește în sângele animalelor hipofizectomizate. La om, prezintă interes mai mult fiziopatologic decît fiziologic, sugerînd posibilitatea unor hipertiroidii de cauză extrahipofizară.

Reglarea secreției de TSH se realizează pe cale neuro-umorală prin aceleași relații de feed-back negativ și pozitiv cu participarea de data aceasta a hormonilor tiroidieni.

Excesul de tiroxină sau triiodotironină în circulație determină inhibarea secreției de TSH, iar deficitul secretor de hormoni tiroidieni provoacă creșterea eliberării de tireostimulină hipofizară. Pe plan histologic, administrarea prelungită de tiroxină, reducînd secreția de TSH hipofizar, realizează aspectul tiroidian de repaus. La rîndul său, tiroidectomia este urmată de hipertrofia și hiperplazia celulelor tireotrope adenohipofizare, însoțită de creșterea TSH-ului sanghin. La subiecții supuși unui regim carentat în iod, tiroida se hipertrofiază compensator în lipsa materiei prime indispensabile sintezei de hormoni tiroidieni, ducînd la apariția gușei cu hipersecreție de TSH. Aceste fapte de obser-

vație clinico-experimentală demonstrează că sinteza și secreția de TSH depind într-adevăr de concentrația plasmatică a hormonilor tiroidieni.

În afara informațiilor specifice tiroidiene, secreția de TSH este reglată de numeroși alți factori nespecifici atât exteroceptivi cât și interoceptivi. Ca exemplu pot fi date variațiile de temperatură, agresiunile nociceptive, stările psiho-emoționale, diversele etape ale vieții genitale etc. Participarea tiroidiană la lupta contra frigului de exemplu, este cunoscută. Stimularea glandei tiroide produsă de frig sau alt factor de stress nu mai apare la animalul hipofizectomizat datorită suprimării secreției de TSH hipofizar. Creșterea glandei tiroide în timpul ovulației se datorește de asemenea descărcărilor mai mari pe TSH, paralel cu hipersecreția de LH. La baza acestor variații ale secreției de TSH stă nu numai sensibilitatea deosebită a celulelor tireotrope adenohipofizare, ci și prezența unor receptori hipotalamici. Excitarea electrică a unor puncte din hipotalamusul anterior provoacă creșterea descărcărilor de TSH din hipofiză și fenomene de activare tiroidiană, în timp ce distrugerea lor prin electroliză produce reacții hipofizo-tiroidiene inverse.

Zona hipofizeotropă hipotalamică care controlează secreția de TSH găsindu-se în imediata vecinătate a celei de reglare și control a ACTH-ului, informațiile umorale și nervoase (infero și exteroceptive) care ajung la acest nivel, antrenează secreția ambilor hormoni hipofizari la reacțiile de adaptare și apărare contra diverșilor factori de stress. Ca și pentru ACTH, legăturile între hipotalamus și hipofiza anterioară sînt asigurate pe cale umorală.

Factorul neurohormonal hipotalamic cu rol trofic și secretor asupra celulelor tireotrope hipofizare a fost denumit TRF (tireotrop releasing factor). Folosind aproximativ 200.000 de hipotalamuri de caie, Guillemin și colab. (1969) au izbutit să izoleze câteva miligrame de TRF, în vederea stabilirii structurii sale chimice. În prezent se știe că TRF este un tripeptid format din acid piroglutamic, histidină și prolină. Sinteza sa a dus la introducerea testului de explorare a funcției tireotrope hipofizare

cu TRF. După 200 µg de neurohormon, secreție de TSH crește, în funcție de capacitatea secretorie normală sau alterată a hipofizei anterioare.

Reglarea și adaptarea secreției de TSH se realizează deci, pe cale dublă nervoasă și umorală, atât prin acțiunea directă (hipofizară) și indirectă (hipotalamică) a hormonilor tiro-
idieni, cât și prin mecanismul neuroreflex al stimulării complexu-
lui hipotalamo-hipofizar.

Hormonii gonadotropi descoperiți de Ascheim și Zondek în 1925, au fost discutați de la început prin prisma existenței a două fracții active atât la bărbat cât și la femeie.

Dualitatea structurală și funcțională a celulelor gonadotrope hipofizare asigură atât dezvoltarea organelor genitale masculine și femele cât și apariția caracterelor sexuale secundare.

La femeie, prima fracție favorizează dezvoltarea și matu-
rația foliculului ovarian, iar cea de a doua este responsabilă de
ruptura și transformarea sa în corp galben. La bărbat, dualitatea
secretorie a hipofizei controlează spermatogoneza pe de o parte
și maturația glandei interstițiale pe de alta.

Cele două fracții sînt hormonul foliculo-stimulant (FSH, foliculostimulina) și hormonul luteinizant (LH) sau hormonul de
stimulare a celulelor interstițiale (ICSH).

Activitatea secretorie de gonadotrofine a celulelor bazo-
file hipofizare începe la 8-9 ani și devine maximă la 13-14 ani
odată cu instalarea pubertății. La animale, aceasta este intermi-
tentă, atingînd valori maxime în perioada rutului și minime sau
nedozabile în afara lui.

La om, secreția de gonadotrofine apare continuă în cazul
bărbatului și variabilă la femeie în funcție de fazele ciclului
estral, de la pubertate și pînă la instalarea menopauzei.

Din punct de vedere chimic, gonadotrofinele hipofizare au
structură glicoproteică cu greutate moleculară diferită de 30.000
pentru FSH și de 26.000 în cazul LH.

Dozarea activității lor se poate face cu metode biologice
în funcție de creșterea ovarului, testiculului sau prostatei la
animalul hipofizectomizat ori radioimunologic, folosind după caz

fie ser anti-FSH, fie ser anti-IH. Conținutul hipofizei în gonadotrofine este sensibil egal la bărbat și la femeie și nu depășește câteva zeci de micrograme. Concentrația plasmatică a acestora prezintă mari variații, mai ales la femeie în timpul ciclului estral.

Proprietățile biologice ale FSH și IH constau în acțiunea sinergică asupra gonadelor femele și masculine, prevăzute cu receptori specifici pentru cei doi hormoni hipofizari. Sinergia funcțională realizată, diferă în funcție de sex.

a) La femeie, FSH stimulează creșterea ovarului în greutate, dublată de dezvoltarea și maturarea foliculară. Aceasta are loc lunar în prima parte a ciclului și constă în dezvoltarea de regulă, a unui singur folioul, constituit din ovul, cavitate centrală și lichid folicular. Excesul de FSH poate induce maturarea a 2 sau mai mulți folioli, predispunând la superfetație în caz de fecundare. FSH nu este însă suficient pentru a duce la termen maturarea și a realiza ruptura folioulului matur denumită ovulație. Ponta ovulară necesită participarea ambelor gonadostimuline hipofizare. Inversarea raportului FSH/IH în favoarea celui din urmă, contribuie la producerea ovulației în ziua a 14-a a ciclului estral și la transformarea celulelor tecale din jurul craterului folicular restant în corp galben secretor de progesteron. La rândul său, IH nu acționează decât asupra ovarului în prealabil pregătit de FSH. Animalele imunizate contra FSH nu sînt capabile de maturare și ovulație în prezența anticorpilor anti-FSH. În lipsa FSH, acțiunea IH apare limitată la celulele interstițiale ale ovarului; similare cu celulele Leydig din testicul, secretoare de hormoni androgeni.

La femela hipofizectomizată, administrarea de FSH determină maturarea incompletă a folioulului ovarian. Acesta nu secretă estrogeni și nici nu prezintă fenomenul de ovulație. Adăul de IH finalizează cele două procese foliculare, ca urmare a acțiunii sinergice cu FSH asupra folioulului în curs de maturare.

În afara acestor acțiuni primare de la nivelul ovarului, reprezentate de maturarea lunară a unui folioul, expulzia și transformarea sa în corp galben, gonadotrofinele hipofizare provoacă o

serie de modificări ale mucoasei uterine și vaginale determinate de armonii ovarieni (estrogeni și progesteron).

Ansamblul acestor modificări utero-vaginale constituie ciclul estral, produs de fenomenele secreției ciclice ovariene, guvernate la rândul lor de cele două gonadostimuline hipofizare. În timpul unui ciclu estral lunar, concentrația sanghină a FSH-ului atinge valori maxime de 10-15 mU/ml în primele 14 zile, pentru a scădea considerabil în faza a doua a ciclului. În schimb, LH crește de la 2-5 mU/ml la începutul ciclului la 60-80 mU/ml în timpul ovulației și ulterior, în faza a doua a acestuia.

b) La bărbat, FSH crește volumul testicular ca urmare a stimulării procesului de dezvoltare a tubilor seminiferi. Primele stadii ale spermatogenezei sunt activate, fără afectarea numărului de spermatozoizi, care necesită participarea și a hormonilor testiculari. Aceștia acționează sinergic cu FSH asupra celulelor lui Sertoli, activând spermatogeneza finală și formarea de spermatozoizi. Spre deosebire de FSH care activează numai linia seminală, LH stimulează în deosebi celulele testiculare interstițiale (celulele lui Leydig), secretoare de androgeni. Pentru acest motiv, LH se mai numește și ICSH (Interstitial cell stimulating hormone) sau hormonul stimulator al celulelor interstițiale. Prin acțiunea indirectă a hormonilor androgeni, ICSH hipofizar stimulează dezvoltarea organelor genitale masculine și caracterele sexuale secundare. În prezența FSH-ului, acesta desăvârșește spermatogeneza, favorizând formarea spermatozoidilor la animalul hipofisectomizat.

Reglarea secreției de gonadotrofine hipofizare este mai complexă decât a celorlalți hormoni adenohipofizari datorită particularităților morfo-funcționale ale gonadelor masculine și femele. La bărbat, capacitatea de reproducere este continuă de la pubertate până la declinul lent al perioadei de senescență. La femeie din contra, activitatea genitală se caracterizează prin succesiunea regulată a ciclurilor ovariene de la pubertate până la menopauză, dublate de modificări corespunzătoare uterine și întrerupte numai în caz de gestație.

Aceste particularități fac necesară intervenția mai ales



la femeie a unor mecanisme nervoase și umorale fine în procesul de autoreglare a secreției variabile de FSH pe de o parte și LH pe de alta.

Primul și cel mai important factor de reglare și control a secreției de gonadotrofine hipofizare este reprezentat de hormonii secretați de glandele sexuale. Lipsa lor din circulație la animalele castrate determină creșterea conținutului în FSH și LH al adenohipofizei atât la femeie cât și la mascul. Această creștere se însoțește de hipersecreție și concentrații plasmatice ridicate atât de FSH cât și de LH. De altfel, edată cu instalarea menopauzei la femeie și întreruperea secreției ovariene, plasma și urina prezintă valori mai mari de gonadotrofine.

Excesul de hormoni ovarieni sau testiculari provoacă efecte inverse de frenare a secreției de gonadestimuline hipofizare. Tratatamentul cu estrogeni reduce conținutul plasmei în cele două gonadotrofine atât la femeie cât și la bărbat. Progesteronul deși acționează în același sens, inhibă mai ales secreția de LH. Testosteronul de asemenea, reduce mai mult secreția de LH decât de FSH.

Ca și în cazul celorlalte stimuline hipofizare, concentrația plasmatică a hormonilor secretați de glandele țintă (ovare sau testicul) controlează secreția de gonadotrofine prin reacții de feed-back negativ și pozitiv. Variațiile estrogenilor, progesteronului și testosteronului din sânge constituie informația care induce creșterea sau scăderea secreției de gonadestimuline hipofizare.

În afara factorilor hormonal menționați, alte informații din mediul intern și extern cenzură la asigurarea caracterului adaptativ al secreției de FSH și LH.

Dintre acestea fac parte lumina, stimulii exteroceptivi mecanici, mirosul, temperatura, deficitul alimentare și factorii psihici. Lumina de exemplu, este unul din principalii factori externi care imprimă la păsări caracterul sezonier al ovulației, ca urmare a secreției crescute de FSH.

La om, influența luminii este minoră. Singurul fapt demn de semnalat pare a fi vârsta medie a pubertății mai joasă la

populația din zonele tropicale însoțite decât la cea din țările nordice. La rândul lor, stimulii exteroceptivi mecanici cu punct de plecare de la nivelul mucoasei vulvo-vaginale, produc descărcare de LH și ovulație la iepurașică și pisică. Nu este exclus ca un astfel de mecanism să favorizeze ovulația și la femeie în cursul sau în urma contactului sexual.

Olfacția contribuie de asemenea la reglarea secreției de gonadotrofine hipofizare în scara animală. La unele mamifere, femela în estru emite un miros caracteristic care atrage masculul.

Dintre factorii de ambianță, temperatura joasă, captivitatea și stressurile psihice negative influențează substanțial secreția hipofizară de gonadostimuline și prin intermediul acestora, funcția de reproducere.

Recepția diverselor informații nervoase și umorale are loc la nivelul hipotalamusului, care după cum se știe, îndeplinește rolul unei veritabile mase de comandă asupra secreției hipofizare. Receptivitatea hipotalamică variază în funcție de impregnarea cu hormoni sexuali. Activitatea electrică a hipotalamusului anterior este profund modificată de hormoni estrogeni. Proporția de neuroni activați de un stimul olfactiv se dublează la șobolană în timpul perioadei estrale. Dacă secreția bazală de gonadotrofine este sub controlul hipotalamusului mijlociu, cea de necesitate depinde de integritatea morfo-chimică a arilor supra și suboptice din hipotalamusul anterior. Prima acționează în sens activator asupra secreției bazale, iar cea de a doua exercită efecte inhibitorii.

Controlul hipotalamic al secreției de gonadotrofine hipofizare se realizează cu ajutorul unui factor neurohormonal de eliberare a FSH și LH, sintetizat la nivelul eminentei mediane. Plecând de la faptul că extractele hipotalamice provoacă descărcare de FSH și LH, Schally și colab. (1971) au izolat din 165.000 de hipotalamusuri de porc un decapeptid care injectat în carotidă, provoacă eliberare de gonadotrofine hipofizare.

Peptidul respectiv, stimulând sinteza și secreția ambelor gonadotrofine atât in vitro cât și in vivo, se utilizează în practica clinică la explorarea funcțională a complexului hipotalamo-hipofizo-gonadal. Răspunsul secretor predominant de FSH sau LH

depinde de "prepararea" adenohipofizei de către hormoni sexuali. Excesul de estrogeni crește efectul factorului hipotalamic de eliberare asupra secreției de LH, concomitent inhibării de FSH și invers, în cazul progesteronului de testosteronului. Întreruperea legăturilor vasculare dintre hipotalamus și adenohipofiză este urmată de suprimarea sau reducerea considerabilă a secreției de gonadotrofine. În prezent se admite că hormoni sexuali controlează și reglează secreția de FSH și LH atât pe cale directă hipofizară cât și indirectă hipotalamică. Complexul hipotalamo-hipofizar implicat în reglarea secreției de gonadotrofine îndeplinește rol de gonadostat, ce funcționează după un program cu determinare genetică, modulată și adaptat la necesitățile funcției de reproducere de către secreția glandelor sexuale și aferențele senzoriale extero și interoceptive.

Gonadotrofinele corionice de origine placentară, fiind eliberate în timpul sarcinii în vederea asigurării proceselor de diferențiere și dezvoltare a organelor genitale la făt, vor fi discutate odată cu fiziologia gonadelor.

Prolactina (mamotropina, hormonul mamotrop sau lactogen) a fost mult timp, fie asimilată cu hormonul somatotrop, care posedă și proprietăți lactogene.

Cercetările din ultimile decenii au precizat că întrucât lactația este prezentă la subiecții cu nanism hipofizar (fără hormon somatotrop), adenohipofiza posedă un hormon cu activitate specifică asupra glandei mamare și secreției lactate. Acesta a fost izolat de Hwang în 1972, stabilindu-i-se structura chimică și proprietățile biologice.

Este un polipeptid cu prolactina, greutate moleculară de 23.000 format din 196 aminoacizi, asemănător din punct de vedere structural cu hormonul de creștere. A fost denumit impropriu hormon luteotrop datorită faptului că stimulează dezvoltarea și activitatea secretorie a corpului galben (corpus luteum) la unele specii, cum este cazul rozătoarelor. La om, prolactina îndeplinește însă rol exclusiv de hormon al lactației. Împreună cu ocitocina, asigură secreția lactată în timpul perioadei de alăptare.

Concentrația plasmatică a prolactinei crește progresiv

din luna a III-a de sarcină, atingând valori maxime în timpul lactației pentru a înlocui și reveni la normal odată cu intrarea în stare de repaus a glandelor mamare. Cu ajutorul metodelor biologice (stimularea secreției lactate la cobai, hipertrofia gusei de porumbel) și mai ales radioimunologice, s-a precizat că atât la bărbat cât și la femeia negravidă prolactina atinge doar 7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de plasmă. În timpul sarcinii și alăptării se constată creșteri marcate de până la 200-250 $\mu\text{g}/\text{ml}$. La femeia care nu alăptează secreția de prolactină scade rapid după naștere.

Acțiunile sale mamotrope se exercită numai pe glanda mamară maturată cu ajutorul hormonilor ovarieni. La animalele im-pubere sau castrate înaintea maturității pubertare, hormonul este inactiv.

Efectul mamotrop apare incomplet în afara gestației, devenind complet numai în condițiile acțiunii prealabile a estrogenilor și progesteronului care inundă organismul gravidei. La mascul, prolactina este activă tot numai asupra glandei mamare tratate cu hormoni ovarieni. Aceștia îndeplinesc rol preparativ la nivelul glandei mamare, asupra căreia acționează sinergic cu prolactina.

Cît privește efectele proprii ale prolactinei, acestea constau în proliferarea epitelului mamar, dezvoltarea canalelor galactofore, stimularea și întreținerea secreției lactate. Acțiunea lactogenă este mai puternică după expulzia fătului, odată cu scăderea estrogenilor de origine placentară din plasmă. La acestea contribuie și sinergismul cu AOTH, a cărui descădere crește datorită stressului de expulzie a fătului.

Reglarea secreției de prolactină se realizează pe cale predominant reflexă ea și în cazul ecitecinei, factorul declanșator fiind mai întâi excitația mecanică a sferei genitale din timpul travaliului și ulterior, a regiunii mamelonare produsă de suțione. Indiferent de natura informațiilor care declanșează și întrețin secreția de prolactină, acestea antrenează veriga hipofizară prin intermediul hipotalamusului. Contrar hipofizectomiei care întrerupe secreția lactată, leziunile hipotalamice nu o afectează semnificativ. Pe această bază s-a făcut presupunerea intervenției hipo-

talamusului în sens inhibitor asupra formării și eliberării de prolactină. Și într-adevăr, extractele hipotalamice s-au dovedit a avea o acțiune inhibitorie atât in vitro cât și in vivo, sugerând existența în hipotalamus a unui factor umoral frenator al secreției de prolactină. Acest prolactin inhibiting factor (PIF) eliberat de hipotalamus este un peptid cu greutate moleculară mică diferit de ceilalți neurohormoni implicați în controlul activității secretorii adenohipofizare. Rolul său fiziologic în reglarea secreției de prolactină este insuficient cunoscut.

Hormonul melanotrop (melanocitostimulator, MSH) este produsul de secreție a lobului intermediar, bine individualizat doar la vertebratele inferioare (pești, batracieni). La mamifere și îndeosebi la om, face parte integrantă din hipofiza anterioară. MSH a fost izolat în 1955 de Lerner și Lee din hipofiza de porc, identificându-se ulterior două fracții peptidice denumite alfa-MSH și beta-MSH.

Prima fracție (alfa-MSH) este un tridecapeptid identic cu primii 13 aminoacizi ai moleculei de ACTH. Ea își păstrează aceeași structură și secvență a aminoacizilor indiferent de specie (porc, bou, maimuță, om. Oca de a doua fracție (beta-MSH) din contra are 22 aminoacizi la om și 18 aminoacizi la porc, cal, bou și maimuță. Ambele fracții conțin 7 aminoacizi comuni, dispuși în aceeași ordine ca în molecula de ACTH.

Dezarea lor se face fie biologic pe breasma hipofizectomizată în funcție de gradul de dispersie a celulelor melanofore, fie radioimunologic.

Acțiunile biologice ale celor două tipuri de MSH sînt în general, mai puternice la vertebratele inferioare decît la mamifere. La broască de exemplu, hipofizectomia provoacă albirea pielii, iar administrarea MSH-ului sau a unui extract hipofizar induce reacții inverse, de hiperpigmentare a tegumentelor. Fenomenul de pigmentare se datorește dispersiei granulelor brune (melanosomi) conținătoare de melanină în citoplasmă, și apare mai evident la animalul hipofizectomizat sau expus la lumină cu pielea decolorată.

La mamifere, efectele MSH-ului sînt mai slabe și limit-

tate la creșterea conținutului în melanină a melanocitelor. Ele au fost considerate de altfel, ca un vestigiu evolutiv al proprietăților melanotrope, importante pentru reacțiile oțanate de camuflare și adaptare la mediu a animalelor inferioare.

La baza proprietăților melanocitostimulatoare ale MSH-ului stă creșterea activității tirozinhidroxilazei, care oxidează tirozina transformând-o în dihidroxifenilalanină (DOPA), precursor al melaninei.

În afara creșterii și dispersiei stocului de melanină de la nivelul melanosomilor intracitoplasmatici din piele, MSH stimulează steroidogeneza corticosuprarenaliană. Această acțiune, deși este de 10-20 mai slabă decât a ACTH-ului, constituie o nouă dovadă a similitudinii structurale și funcționale dintre MSH și ACTH.

Reglarea secreției de MSH se realizează pe cale predominant nervoasă, cu participarea unor receptori hipotalamici și a unui factor eliberator specific de natură peptidică. Prin intermediul acestuia, acționează atât stimulii neuroreflexi sosiți din mediul înconjurător (lumină, temperatură etc.), cât și conținutul în MSH al plasmei sanguine. În lipsa unui organ secretor țintă, modularea sintezei și eliberării neurohormonului hipotalamic de către MSH hipofizar se produce prin reacții de feed-back negativ și pozitiv scurt.

II. Hormonii retrahipofizari

Semnăind efectele hipertensive ale unui extract hipofizar, Oliver și Schaffer (1895) au deschis calea cercetărilor privind hormonii lobului posterior al hipofizei. Principiul activ responsabil de acțiunea presoare a extractului a fost denumit vasopresină. Ulterior, Farini (1913) a stabilit că același factor hormonal posedă și proprietăți antidiuretice. Dale (1906) pe de altă parte, a precizat că în extractele de hipofiză posterioară se găsește un al doilea factor activ prevăzut cu efecte ocitocice de stimulare a contracțiilor uterine, cărui i-a dat numele de ocitocină.

Oei doi hormoni retrahipofizari au structură chimică

asemănătoare, fiind polipeptizi cu 9 aminoacizi în lanț, sintetizați de Du Vigneau și colab. încă din 1953. Locul de formare a vasopresinei și ocitocinei nu este la nivelul țesutului glandular propriu-zis ca în cazul hormonilor adenohipofizari, ci în nucleii supraoptic și paraventricular din hipotalamusul anterior. De la acest nivel, neurohormonii retrohipofizari se deplasează sub formă de material neurosecretor de-a lungul tractusului hipotalamo-hipofizar pentru a fi doar depozitați în hipofiza posterioară.

În favoarea unității morfo-funcționale a complexului hipotalamoretrohipofizar vin următoarele argumente experimentale :

- colorația Gomori specifică neurosecreției hipotalamice apare evidentă nu numai la nivelul nucleilor supraoptic și paraventricular, ci și în fibrele nervoase ale tractusului hipotalamo-hipofizar și terminațiile acestora din jurul capilarelor hipofizei posterioare (corpusul lui Herring);

- hipofizectomia provoacă o poliurie doar tranzitorie, întrucât nucleii hipotalamici își continuă activitatea secretorie;

- leziunile destructive ale nucleilor supraoptic și paraventricular sînt din contra, urmate de fenomene de diabet insipid definitiv ;

- există o sușă de șobolani (Brattleboro) cu diabet insipid hereditar permanent, cauzat de alterări structurale congenitale ale nucleului supraoptic ;

- extractele de hipotalamus anterior posedă o activitate diuretică evidentă ;

- utilizarea cistinei marcate cu ³⁵S evidențiază sinteza vasopresinei și ocitocinei în hipotalamus ;

- secționarea tijei pituitare este urmată de acumularea materialului neurosecretor în segmentul proximal al acesteia. Hipotalamusul anterior conține neuroni secretori specifici pentru cei doi hormoni retrohipofizari. În timp ce nucleul supraoptic este locul de sinteză și secreție a hormonului antidiuretic, nucleul paraventricular sintetizează aproape exclusiv ocitocină.

1. Hormonul antidiuretic (ADH, vasopresină) este un nonapeptid prevăzut cu o punte disulfidică, între aminoacizii 1-6,

dispusă sub forma unei bucle, a cărei rupere cu tiegloculat duce la dispariția acțiunilor biologice ale polipeptidului. Compoziția sa chimică nu este identică, ci diferă la unele specii. La mamifere inclusiv omul, ADH este o arginin⁸-vasopresină (vasopresină cu arginina în poziția 8). Excepție fac doar suideele (porcul, hipopotanul) a căror hormon antidiuretic conține lizină în locul argininei (lizin⁸-vasopresină).

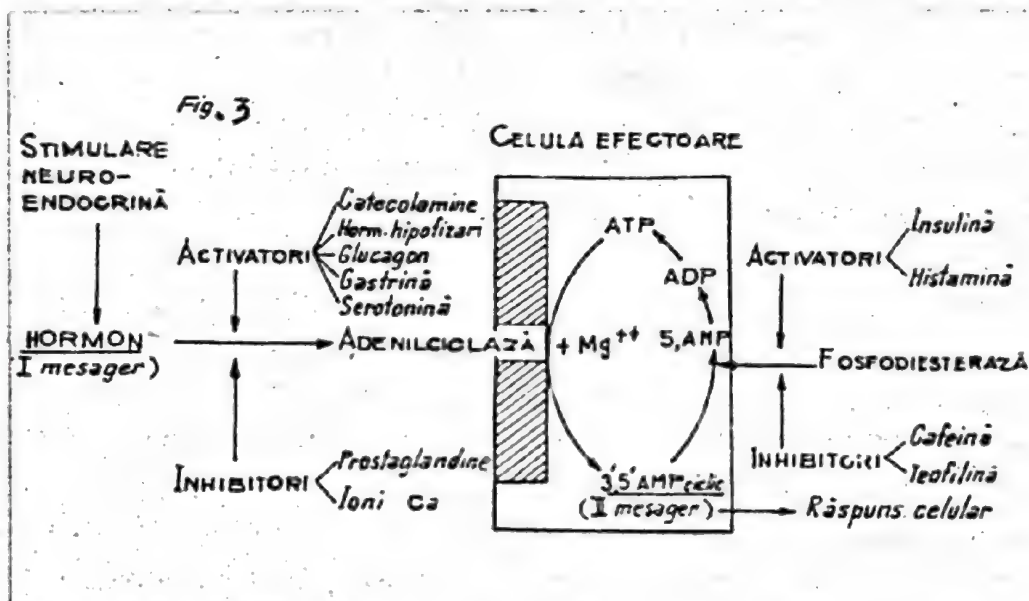
La celelalte vertebrate (amfibieni, păsări, etc.) ADH este arginin-vasotocina. În toate cazurile ponderea moleculară variază în jurul a 1000 daltoni. Cantitatea de ADH prezentă în hipofiza posterioară umană este suficient de mare variind în jurul a 10.000-15.000 μU. Hormonul apare în cea mai mare parte legat de un suport proteic denumit neurofizină în materialul neurosecretor amplasat în hipotalamus în hipofiză, de care se desface în momentul eliberării. S-au identificat două neurofizine pentru fiecare din cei doi hormoni retrohipofizari pentru fiecare din cei doi hormoni retrohipofizari, cu greutate moleculară de 10.000.

Lucrarea hormonului antidiuretic se poate face fie biologic, urmărind diureza la șobolan sau transportul de apă prin vezica de hreacă, fie radioimunologic cu ajutorul unui antiser specific. Din cauza greutății moleculare mici, ADH prezintă însă proprietăți antigenice slabe, făcând dificilă prepararea antiserului.

Pe plan fiziologic, ADH exercită două acțiuni principale. Prima și cea mai importantă are loc la nivelul tubilor renali și privește reabsorbția apei. ADH intensifică reabsorbția apei din tubii distali și colectari, participând la procesul de concentrare a urinei. Efectul antidiuretic este mai puternic pe fond de încărcare apasă decât în condiții de restricție hidrică.

Antidiureza este în general rapidă, dar de scurtă durată. Ea se realizează prin mecanismul creșterii permeabilității tubulare de către AMP ciclic rezultat din activarea adenilciclazei membrana-re. ADH crește porozitatea mai ales a polului apical al celulelor tubulare, impermeabile sau puțin permeabile la apă. Polul bazal fiind permeabil, permite stabilirea echilibrului osmotic celular cu mediul intern. În prezența hormonului antidiuretic, crescând

și permeabilitatea membranei apicale, apa trece din lumenul tubular spre spațiile interstițiale, a căror osmolaritate apare cu atât mai mare cu cât interesează o zonă medulară renală mai profundă. Deplasarea apei din lumenul tubilor distali și colectori în plasma peritubulară, favorizată de creșterea permeabilității pelului apical al celulelor epiteliale, se datorește difuziunii activate de către ADH cu participarea adenilciclazei ca receptor membranar și a AMP ciclic, ca mesager biochimic intracelular,



ADH și AMP ciclic au de altfel acțiuni comparabile atât asupra transferului de apă prin tubul colector izolat de iepure cât și asupra antidiurezei la om. La rândul său, intensificarea secreției de hormon antidiuretic produsă de deshidratare se însoțește de creșterea considerabilă a AMP ciclic în rinichi.

În afara acțiunii antidiuretice, ADH posedă proprietăți vasoconstrictoare și hipertensive cu durată de 10-15 minute după administrarea intravenoasă unică. Cum aceste efecte apar la doze superioare celor antidiuretice, semnificația lor este mai mult farmacologică decât fiziologică.

Dintre acțiunile secundare fac parte facilitarea absorbției intestinale și reducerea respirației insensibile. La amfibieni, atât ADH cât mai ales omologul acestuia, arginin-vasotocina crește debitul de trecere a apei și ionilor prin piele și vezică urinară,

care se comportă similar epiteliului tubular renal al mamiferelor.

Reglarea secreția de ADH este asigurată de osmolaritatea plasmăi care depinde de gradul de hidratare sau deshidratare a organismului. La omul normal hidratat, cu presiunea osmotică a plasmăi de 310 mOsmoli, se găsesc cantități mici de sub 1 μ U pe ml de plasmă. Acestea variază în limite largi în funcție de gradul de stimulare a osmoreceptorilor lui Verney din imediata vecinătate a nucleului supraoptic din hipotalamusul anterior.

Hidropenia determinând deshidratare și hiperosmoză, provoacă excitarea osmoreceptorilor hipotalamici și eliberare de ADH urmată de efecte antidiuretice compensatoare, în vederea reținerii apei și restabilirii echilibrului hidric. Creșterea presiunii osmotice doar cu câțiva miliosmoli este suficientă pentru a produce antidiureză în mai puțin de 1 minut. Hipoosmoza provoacă efecte inverse, de inhibare a secreției de ADH.

Răspunsul antidiuretic presupune integritatea complexului hipotalamo-hipofizar. În timp ce stimularea directă a retrohipofizei nu provoacă antidiureză, injectarea în hipotalamusul anterior a unei soluții hipertone de NaCl determină descărcări electrice în nucleul supraoptic și eliberare de ADH. Distrugerea hipotalamusului din contra, suprimă secreția de ADH, ducând la instalarea diabetului insipid.

Prin modificările echilibrului hidric, ADH participă la reglarea volumului sanghin. Creșterea volumului plasmatic de exemplu, reduce ca și hiperosmoza, secreția de ADH, favorizând diureza. Efectul inhibitor al hipervolemiei se realizează cu participarea voloreceptorilor din auriculul stâng a căror distensie deprimă eliberarea de ADH. Contrat hipervolemiei, scăderea volumului sanghin în hemoragie crește secreția de ADH pentru a reduce la minimum pierderile de apă pe cale renală.

Activitatea secretorie a complexului supraoptico-retrohipofizar se găsește atât sub controlul umoral al osmolarității mediului intern cât și sub influența stimulilor nespecifici de tipul durerii, emoțiilor, luminii, efortului, suptului, etc. Aceștia intensifică eliberarea de ADH pe cale neurareflexă. Temperatu-



rile joase și alcoolul exercită efecte inverse de tip inhibitor, inducând poliurie.

Ocitocina deși are structură nonapeptidică foarte apropiată de a hormonului antidiuretic, posedă proprietăți biologice diferite. Singura deosebire structurală între cei doi hormoni retrohipofizari este prezența în cazul ocitocinei, a leucinei în locul argininei în poziția 8 și a izoleucinei în locul fenilalaninei din poziția 3. Formată în nucleul paraventricular din hipotalamusul anterior, ocitocina se găsește depozitată, ca și ADH în retrohipofiză sub formă liberă sau cuplată cu o neurofizină specifică în materialul neurosecretor.

Contrar vasopresinei, efectele ocitocinei se exercită asupra uterului și glandei mamare, acțiunea antidiuretică fiind neglijabilă.

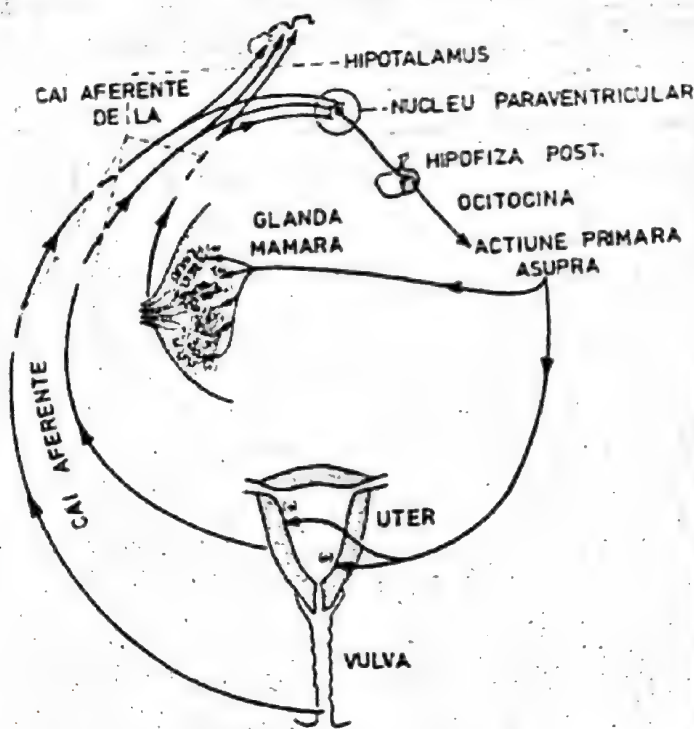
Stimularea musculaturii uterine apare evidentă atât in vivo cât și in vitro și variază în funcție de specie și starea funcțională a mușchiului. Slab în afara gestației, răspunsul contractil crește progresiv în timpul sarcinei, devenind maxim la termen, datorită impregnării cu estrogeni și mai ales progesteron. Modificând potențialul de membrană a fibrei uterine, ocitocina mărește sensibilitatea uterului gravid la stimulii intrinseci. Ca urmare a creșterii excitabilității, automatismul mușchiului uterin și propagarea undei de excitație apar stimulate.

Cea de a doua acțiune principală a ocitocinei are loc la nivelul glandei mamare și constă în declanșarea secreției lactate. Contractând elementele mic-epiteliale ale canalelor galactofore, preparate în prealabil de hormoni ovarieni și prolactină, ocitocina stimulează ejecția de lapte. Sinergismul cu prolactina este indispensabil lactației normale.

Pentru ca glanda mamară să asigure secreția lactată normală în perioada de alăptare este necesar să se dezvolte corespunzător în timpul sarcinei sub influența hormonilor estrogeni și progestativi, iar ulterior hipofiza să debiteze cantități suficiente de prolactină și ocitocină, în vederea întreținerii activității sale secretorii la un nivel suficient de ridicat.

În timpul sarcinii, ocitocina avînd perioadă de înjumătățire scurtă (3 minute), este inactivată rapid de o ocitocinază plasmatică. Odată cu ajungerea sarcinii la termen, activitatea ocitocinazei se prăbușește permițînd ocitocinei să acționeze maximal asupra mușchiului uterin gravid.

Stimularea secreției de ocitocină se realizează pe cale predominant neurorereflexă. Excitantul fiziologic este reprezentat de aferentele senzoriale plecate fie de la nivelul tractului genital în timpul travaliului, fie din zona mamelonară în perioada de alăptare.



REGLAREA SECRETIEI DE OCITOCINA

Fig.4

Sucțiunea și evacuarea canalelor galactofore apar strict necesare declanșării și întreținerii secreției de ocitocină prin nucleul paraventricular, a cărui activitate electrică crește în timpul alăptării. Leziunile hipotalamice sau ale tijei pituitare determină atât travaliul cât și ejecția de lapte. Administrarea de ocitocină în astfel de cazuri restabilește ambele funcții. Tipătul nou-

născutului, mirosul și simpla vedere a acestuia favorizează de asemenea secreția lactată. Reglarea reflexă rămâne însă mecanismul de bază al adaptării secreției de ocitocină la necesitățile expulziei fătului din cavitatea uterină și alaptării sale în primele luni de viață extrauterină. Intreruperea actului de sucțiune duce în scurt timp la dispariția secreției lactate, ca urmare a deficitului secretor de prolactină și ocitocină.

- - - -

TIROIDA

Glanda tiroidă există la toate vertebratele. Embriologic ea rezultă din evoluția epitelială a unui mugure endoblastic din conturarea limbii care se infundă în regiunea cervicală anterioară formînd canalul tireoglos a cărui extremitate terminală furnizează corpul tiroid propriu-zis. La om se dezvoltă lateral, de o parte și de alta a traheei și inferior cartilajului cricoid, în doi lobi uniți printr-un istm; are o greutate medie de 12-25 g.

Structura microscopică este foliculară ; foliculii sferici au diametrul mediu de 200 μ și sînt limitați de un epiteliu care, în starea de repaus a glandei apare turtit, în activitate cubic iar în hiperactivitate cilindric. Acinii conțin un coloid ce reprezintă forma de depozitare a substanței premergătoare hormonilor. Polul apical al celulelor secretoare prezintă vilozități care măresc suprafața de contact cu coloidul. Marginal celulelor foliculare se găsește un număr mai mic de celule parafoliculare.

Irigația sanguină a tiroidei este abundentă : 300-700 ml sînge/100 g țesut și minut, adică 5 l.sînge/oră pentru întreaga glandă, sau 1 % din debitul cardiac ; se datorește calibrului mai mare al capilarelor și a vitezei crescute a sîngelui. Capilarele fenestrate vin în contact direct cu polul bazal al celulelor foliculare.

Inervația vegetativă este de asemeni abundentă dar nu exercită efecte excitosecretorii ci numai vasomotorii; parasimpaticul intensifică circulația și captarea iodului, iar simpaticul le diminuează.

HORMONII TIROIDICI

Funcția endocrină a tiroidei a fost evidențiată prin studiul la om a efectelor lipsei congenitale a glandei, a efectelor tireoidectomiilor terapeutice la om și experimentale la animale și prin studiul efectelor extractelor glandulare.

Baumann (1895) relevă prezența în concentrații mari a iodului în tiroidă iar Ostwald (1899), precizează forma de combinație iodoproteică a coloidului, denumind-o tiroglobulină. Kendall (1924) izolează prin hidroliză tiroglobulinei o substanță cristalină, cu activitate biologică specifică (cu o proporție de 65 % iod), denumind-o tiroxină și căreia Harrington și Barger (1927) îi stabilește structură chimică. Gross și colab. (1952) identifică în plasma sanguină triiodotironina.

Anabolismul hormonilor tiroidieni

Tiroida, care reprezintă mai puțin de 1 % din greutatea corporală, conține 10-15 mg de iod din totalul de 50 mg existent la un adult ; concentrația sa în iod este deci foarte mare în raport cu a altor țesuturi (de ex. 1000 de ori față de a mușchilor). Puterea de captare a iodului este de asemeni considerabilă; la 13 sec. de la administrarea de ^{131}I , se decelează radio-activitate la nivelul coloidului veziculelor tiroidiene.

Compușii iodați ai tiroidei se pot dispune în două; un compartiment adializabil și un compartiment dializabil și solubil în acid tricloroacetic.

Constituentul iodat dializabil este format dintr-o iodo-proteină, tiroglobulina, care se găsește în substanța coloidată a veziculelor tiroidiene și care fixează 90-95 % din iodul tiroidian. Reprezintă o moleculă compactă cu constanta de sedimentare 19 S și P.M. de 660.000, formată din două subunități structural diferite dar cu P.M. identice de 330.000 ; conține 10 % glucide, izolându-se două glicopeptide, acizii aminați, fiind bogată în arginină (12,7%) mai puțin în tirozină (3,5%) și o cantitate de iod (0,5 %) variabilă după regimul alimentar și starea funcțională a glandei.

Constituenții iodați dializabili nu reprezintă decât o mică cantitate din iodul tiroidian total ; iodura iodotirozine libere, iodopeptide de P.M. 4000 cu reziduuri de MIT și DIT (fără T_4 sau T_3), analogi piruvici de MIT și DIT.

În cursul biosintezei se disting 3 etape esențiale :

- fixarea iodurii de către tiroidă ;
- formarea iodotirozinelor ;

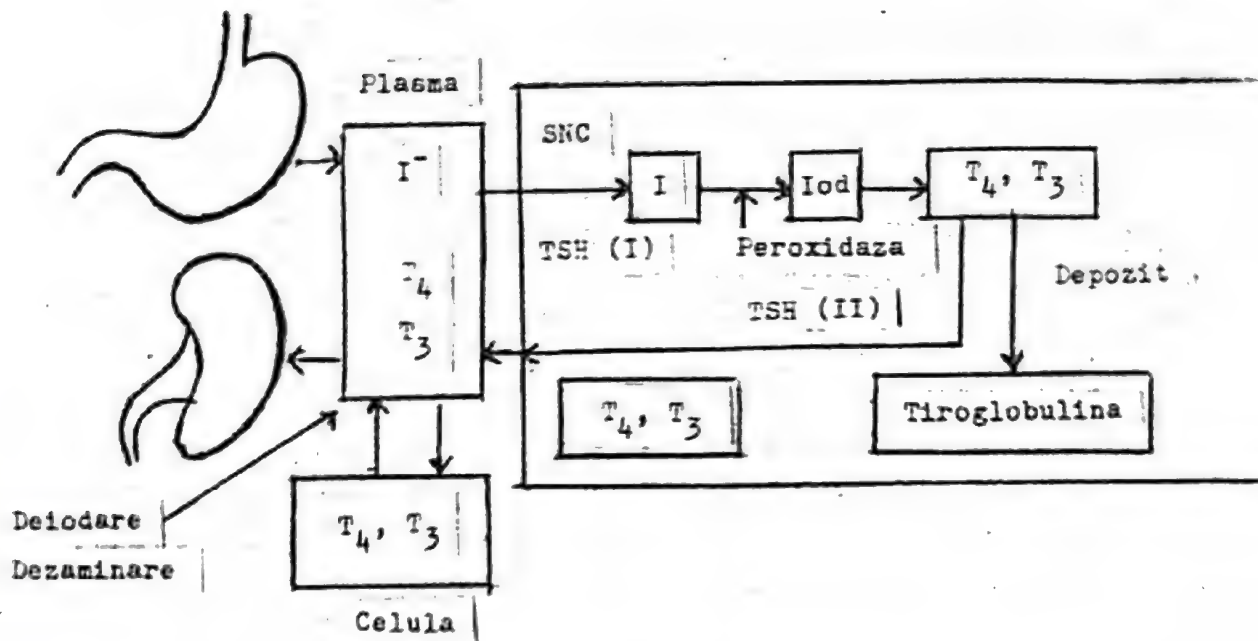


Fig. 5 - Circuitul iodului in organism și in glanda tiroidă.

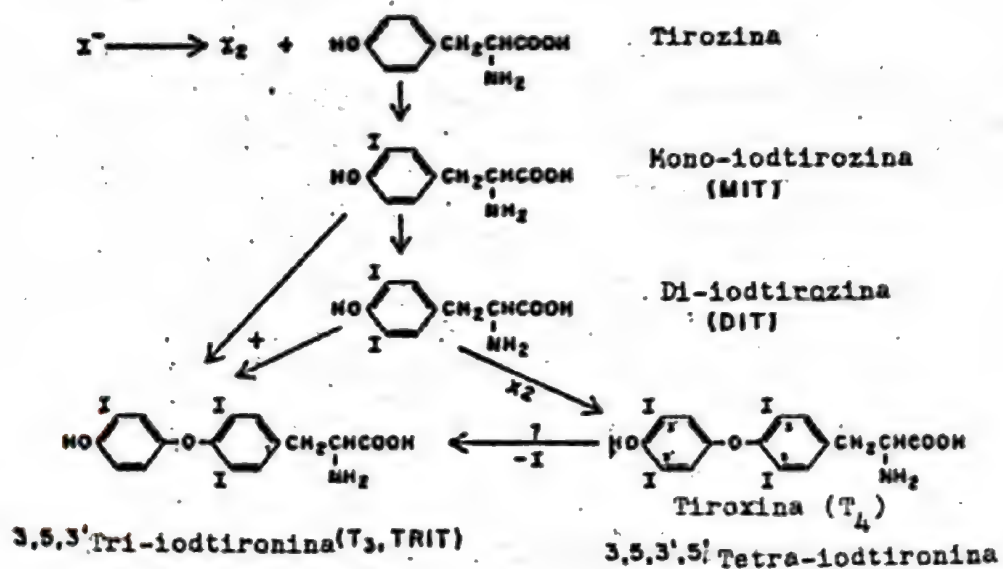


Fig. 6 - Biosinteza hormonilor tiroidieni

- cuplajul iodotirozinelor în iodotironine ;
la care se adaugă :
- proteoliza tireoglobulinei, cu eliberarea iodotironinilor în circulația sanguină;
- deiodația în tiroidă a iodotirozinelor, formate prin proteoliză precedentă, care permite o reciclare a iodului eliberat.

Fixarea iodului. Aportul alimentar de iod este sub formă minerală și organică : după reducerea în iodură este absorbit prin mucoasa intestinală și apoi captat preferențial de tiroidă.

Penetrarea iodului în tiroidă este egală cu eliminarea sa renală, de 70 μg /24 ore. Se semnalează rolul gușigen a unor ape alimentare care nu conțin suficiente ioduri; se produce o hipertrofia a glandei care caută să compenseze deficitul prin o reacție de hiperproducție hormonală.

Fixarea iodurii poate fi studiată "in vivo" prin administrare de doze trasecare de radio-iod (^{131}I sau ^{125}I); după inhibarea prealabilă a sintezei iodotirozinelor sau iodotironinelor cu anti-tiroidiene de sinteză (propiltio-uracil). Se stabilește un raport între concentrația în iodură a tirozinei și concentrația în iodură a serului (raport T/S). Variațiilor raportului T/S în funcție de timp, releva că iodura este captată rapid și foarte repede atinge un "prag", iar variațiile raportului T/S în funcție de concentrații crescînd în iodură relevă că diminuarea sa poate marca o captare glandulară "limitată".

Captarea iodului poate fi inhibată, fie prin anioni ca CNS^- (thiocianic) și ClO_4^- (percloric), fie prin dinitrofenol sau unele heterozide cardiotonice ca ouabaina. Acțiunea gușigenă a ionilor CNS^- este clasică; ei pot proveni din unele alimente (varză) și absorbția excesivă a acestor alimente ar putea explica, într-o oarecare măsură, gușa endemică a unor anumite regiuni - în acest caz aportul de ioduri exogene este normal ; sau ei pot fi formați plecînd de la izethiocianați, glicozide cianogenetice etc.

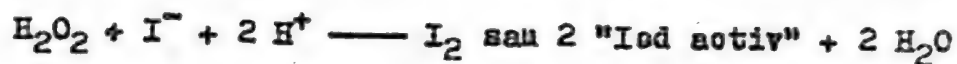
Transportul iodurii implică un mecanism activ care necesită oxigen. Inhibitorii respiratori (cianura), agenții care împiedică formarea de ATP (2,4-dinitrofenol), împiedică fixarea iodului. Me-

canismul depinde de o adenzin-trifosfatază care este inhibată de ouabaină a cărei activitate este asigurată la transportul de Na^+ și K^+ ; deci aceasta se opune la captarea de potasiu și de iod.

Activitatea ATP-azică este localizată în membranele celulare; cea apicală controlează transferul de iodură a celulei spre substanța coloidală, iar la nivelul celei bazale are loc concentrația de iod.

Captarea iodurei este stimulată de hormonul tireotrop (TSH) - creșterea raportului T/S.

Formarea iodotirozinelor. Această formare implică două etape: oxidarea iodurei și iodarea reziduurilor de tirozină a tiroglobulinei. Dat fiind potențialul de oxido-reducere ridicat al reacției $2 \text{I}^- \longrightarrow \text{I}_2 + 2 \text{e}^-$ (iod molecular), numai O_2 și H_2O_2 pot oxida iodura. Omogenate de tiroidă pot cataliza iodarea tirozinei în prezența iodurei și a unui sistem generator de H_2O_2 , cum este sistemul glucozo-glucoză oxidază (Alexander). Participarea unei peroxidaze este verosimilă. În patologie există gușe familiare, gușe cu surditate - muțenie (sindrom Pendred) care sînt provocate de lipsa acestei peroxidaze. Dacă în cursul unei probe de fixare cu ^{131}I , se administrează tiocianat, radioactivitatea normală de fixare pe tiroidă descrește brutal; tiocianatul a eliberat deci o mare cantitate de iodură care nu a servit la sinteza de iodotirozine. Pentru originea tiroidiană a H_2O_2 se invocă prezența unui sistem enzimatic complex care comportă nucleotide flavinice și piridinice.



"Iodul activ" se poate substitui hidrogenilor în orto a funcției fenol a tirozinei și pretiroglobulină, probabil în prezența unei tirozin-iodaze.

În cadrul secvenței iodațiilor se pare că reziduurile de tirozină pot da naștere după poziția lor în moleculă, fie la reziduuri de MIT fie la reziduuri de DIT, și nu se produc succesiv mai întîi mono și apoi di-iodația. Nu se cunoaște dacă există o singură enzimă capabilă să realizeze oxidarea și iodarea, sau două

enzime distincte ; peroxidază și o iodază.

Formarea iodotironinelor. În 1927, Harington și Barger au emis ipoteza că tiroxina este formată din condensarea a două molecule de DIT, cu pierderea unui rest de alanină, în molecula de tiroglobulină. În 1937 Von Muntzenbecher "in vitro", incubând DIT cu un exces de iod, constată formarea de mici cantități de tiroxină.

Lissitzky și colab. au demonstrat, utilizând o tehnică de dublu marcaj, că reîncuirea iodului celor două cicluri T_4 sau T_3 este heterogenă și conclud că sinteza se efectuează în felul următor :

T_4 : plecând de la un reziduu de DIT a tiroglobulinei, care furnizează ciclul care are lanțul alanină și pe care se fixează o moleculă de DIT liberă ;

T_3 : plecând de la un reziduu de DIT a tiroglobulinei pe care se fixează o moleculă de MIT liber ; este sigur că T_3 nu provine din deiodația parțială a lui T_4 .

Mecanismul condensării nu relevă nici o enzimă caracteristică ; sinteza lui T_4 pare să fie esențial chimică. Hillman a demonstrat că DIT se condensează ușor "in vitro", cu analogul său piruvic, adică 3,5-di-iodo-4-hidroxifenil piruvic (DIHPPA), pentru a forma T_4 .

Pentru sinteza lui T_3 , adică 3-mono-iodo-4-hidroxifenil piruvic (MIHPPA) înlocuiește DIHPPA.

În patologie se observă defecte ale acestui cuplaj când prin studii cromatografice ale biopsiei de tiroidă, se constată că iodul organic tiroidian este conținut 60-70 % de DIT, 21-25 % de MIT, restul fiind constituit din ioduri în timp ce T_4 și T_3 reprezintă mai puțin de 1 % din total.

Proteoliza tiroglobulinei. Pentru a se permite trecerea hormonilor tiroidieni (T_4 și T_3) în sânge este necesară proteoliza "in situ" a tiroglobulinei; aceasta se realizează sub acțiunea enzimatică a unor catepsine lizozomale și este favorizată de tiroestimulină (TSH). Proteoliza eliberează iodotironine, iodotirozine și iodopeptide dializabile (P.M. 3000-4000) care nu conțin decât iodotirozine. Subiecții atinși de cretinism au în serul sanghin

peptide iodate anormale care pot corespunde fie unei anomalii în degradarea tiroglobulinei, fie unei anomalii în biosinteză; aceste iodopeptide pot fi considerate ca precursori care trec în sânge. În anumite circumstanțe patologice ca tiroidita cronică a lui Hashimoto, tiroglobulina poate trece în circulația generală și să se comporte ca un auto-antigen; subiectul fabrică auto-anticorpii anti-tiroglobulinici care se pot pune în evidență prin metoda imunodifuziei, hemaglutinației sau fixării complementului.

Deiodația iodotirozinelor. Iodotirozinele sînt rapid deiodate de către o iodotirozin-deiodază localizată la nivelul microzomilor celulelor tiroidiene; enzima acționează specific numai asupra iodotirozinelor libere, și nu asupra tiroglobulinei sau altor proteine iodate.

Această deiodație permite un reciclaj foarte mare a iodului de origine intratiroidiană, care constituie al doilea "pool" de iodură pentru a-l distinge de primul "pool" de iodură care provine din sânge.

În patologie se descriu hipeparatiroidii cu gușă caracterizate printr-un deficit de deiodază; dacă se efectuează o probă cu DIT radio-activ (administrat intra-venos) după 4 ore se găsește 6% în urini în timp ce la subiectul normal este 3%; administrarea de iod (soluție Lugol) vindecă hipotiroidia și gușa.

Transportul serie

Serul sanguin conține 50-80 $\mu\text{g} \%$ iod; 1/10 în stare de iodură restul fiind reprezentat de iodotironine: T_4 (90%) T_3 , sulfo-conjugați de T_3 , urme de derivați piruvici și acetici de T_4 și T_3 .

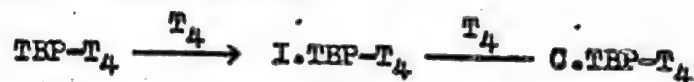
Cea mai mare parte din iodul organic precipită odată cu proteinele în prezența agenților clasici de deproteinizare, în timp ce iodura rămîne în supernatant. Deci iodul tiroidian este legat de proteine (PBI sau protein bound iodine). Electroforetic s-au localizat proteinele care leagă iodotironinele radioactive; o globulină (glicoproteină) între α_1 și α_2 globuline, care reține cea mai mare parte din T_4 și de asemenea T_3 (TBG sau Thyro-

xine binding globulin); o prealbumină (TBPA) bogată în triptofan, care poate fixa T_4 serum albumina (TBA) care cînd este în exces leagă T_4 și T_3 .

Marea aviditate a TBG pentru T_4 explică foarte slabă concentrație de T_4 liberă : în serul uman va fi de 10^{-1} ug, deci mai puțin de 0,1 % din tiroxina totală. Schimbul T_4 liberă - T_4 combinată este foarte rapid și permanent există o deplasare a echilibrului care evoluează în sensul apariției de T_4 liberă.

Afinitatea TBG pentru T_3 este slabă iar legarea sa este mai labilă ; astfel T_3 va difuza mai ușor spre receptorii celulari. Utilizarea sa tisulară este accelerată și îi poate explica, în parte, marea activitate biologică în timp ce concentrația serică este net mai slabă.

Difuziunea spre celule este ușurată prin intervenția proteinelor de legătură din lichidele interstițiale (I. TBP) și din celule (C.TBP); după secvența :



Catabolismul hormonilor tiroidieni

Deși efectul foarte prelungit a unei doze unice de T_4 relevă că inactivarea sa în organism este lentă, totuși tireidectomia este urmată imediat de o micșorare rapidă a concentrațiilor de PBI cu consecințe metabolice care arată că rezerva hormonală tisulară se epuizează progresiv. Dat fiind structura lor s-au descris trei căi de inactivare și degradare.

Deiodația la nivelul celulelor receptoare. Deiodarea este un mecanism de inactivare a hormonilor și de reglare a concentrațiilor lor celulare (Lissitsky). Fiecatul, rinichii, creierul, mușchii scheletici, splina, inima deiodază iodotironinele, prin trei sisteme enzimatice : tiroxin-deiodază, localizată la nivelul mitocondriilor din mușchii scheletici și ficatul de iepure deiodază în special T_4 acționînd exclusiv în prezența flavin mononucleotidului (FMN), oxigenului și luminii și alte două enzime (localizate la nivelul microzomilor din ficatul de șobolan) care funcționează na-

mai cu prezența oxigenului. Acțiunea lor implică următoarele etape :

- oxidarea funcției fenol cu formarea unui compus semi-chinonic (radical liber) ;
- unirea acestui radical cu o proteină specifică sau nu;
- degradarea complexului proteină-hormon cu eliberare de iodură, DIT și un compus ce reprezintă ciclul fenolic neiodat (derivat de hidrochinină).

Proteinele care transportă T_4 (TBP) sînt inhibitori puternici ai deiodației : iodotironinele care sînt fixate sub formă chimică pe aceste proteine specifice (mecanism diferit de acel al unirii compusului semi-chinonic cu proteina) nu sînt oxidabile și nu pot fi deiodate ; chiar combinațiile lor labile cu proteinele celulare (C.BP) pot de asemenea împiedica deiodația. Reglarea micilor cantități de iodotironine libere ale celulei depinde deci de numărul de sisteme enzimatice ale deiodației și de numărul de site celulare capabile să fixeze reversibil hormonii.

Conjugarea funcției fenol. Se poate realiza în trei feluri :

- Glucuro-conjugare : aceasta este marcantă în special pentru T_4 , apoi pentru T_3 , T_2 , T_3 , ac.iodotiroacetic, ac.iodotiropropionic, care pot fi glucuro-conjugați în ficat, și apoi trecuți în intestin prin intermediul bilei. Bacteriile intestinale bogate în beta-glucuronidază pot regenera o anumită cantitate de hormoni liberi care apoi sînt fie reabsorbiți fie excretați prin rectale.

- Sulfo-conjugare : aceasta este mai marcantă pentru T_3 ; sulfo-conjugații mai stabili pot constitui o formă de rezervă periferică utilizabilă în caz de carență.

- O metilație : aceasta are o importanță redusă.

- Degradarea legăturii alanil. Prin transaminare sau dezaminare oxidativă se pot obține analogii piruvici corespunzători iodotironinelor. Acești derivați, prin decarboxilare oxidativă sînt transformați în derivați acetici : ac.3,5, 3', 5'-tetraiodotiroacetic (TETRAC) și ac. 3,5,3'-triodotiroacetic (TRIAC). Participarea acestor reacții de dezaminare și decarboxilare este

cantitativ slabă și produșii formați nu sînt forme imediat active la nivelul receptorilor celulari.

Acțiunea hormonilor tiroidieni

Compușii iodați extrași din corpul tiroid, nu sînt toți hormoni tiroidieni, calitatea hormonală fiind recunoscută nu numai pentru acei care sînt prezenți în sînge, în special în sîngele venos eferent al glandei și sînt capabili să corijeze tulburările consecutive tiroidectomiei. După aceste criterii, numai tironinele iodate reprezintă hormoni tiroidieni, tirozinele iodate (MIT și DIT) nefiind decît precursori lipsiți de acțiuni biologice specifice.

Efectele biologice ale tironinelor iodate sînt sensibil identice, numai gradul lor de activitate este diferit; schematic, luînd activitatea tiroxinei ca element de referință (dîndu-i arbitrar valoarea 100) se pot clasifica astfel :

3-3'	dilodotironina (T_2)	80
3-5-3'	triiodotironina (T_3)	500-700
3-3'-5	triiodotironina (T_3')	15
	tetraiodotironina (T_4)	100

Activitatea lor biologică depinde deci de structura moleculei, dar de asemeni și de prezența iodului, deoarece nici un alt halogen nu-l poate înlocui fără să le diminueze activitatea; dacă tironinele bromate sînt încă destul de active, tironinele clorate sînt incapabile să compenseze efectele tiroidectomiei.

Efectul pe metabolisme. Acțiunea cea mai remarcabilă a hormonilor tiroidieni este creșterea consumului de bază a oxigenului de către țesuturi, cu deosebire la homeoterme. Influențează metabolismul gazos al mușchilor scheletici, miocardului, ficatului, pielii, rinichilor și nu acționează asupra metabolismului cerebral, pulmonilor, gonadelor, splinei și ganglionilor limfatici, mușchilor netezi, deși creierul și gonadele necesită în cursul dezvoltării prezența acestor hormoni.

Tiroidectomia experimentală este urmată la animalul adult de scăderea progresivă a metabolismului bazal, pînă la - 35 % după

50 de zile ; deci aproape 40 % din producția de căldură este sub control tiroidian. La animalul tireopriv sau la subiectul mixeдемatos, administrarea de tiroxină readuce metabolismul bazal la valori normale și îl poate depăși dacă doza administrată este mare. La subiectul normal, efectul hipermetabolizant este proporțional cu doza administrată : injectarea a 1 mg de tiroxină crește metabolismul bazal cu 15 %, cu 3 mg este de 50 %. Rezultă din această creștere a consumului de oxigen o diminuare a rezistenței la anoxie.

Această acțiune hipermetabolizantă ce se traduce global prin creșterea metabolismului bazal, se exercită pe cele trei mari metabolisme. Dacă glicemia este normală, rezervele de glicogen hepatic sînt diminuate, cu toată accelerarea absorbției intestinale de glucoză. Pierderile azotate (ureea urinară) sînt crescute, traducînd o intensificare a catabolismului proteic ce poate ajunge la un bilanț azotat negativ dacă pierderile nu sînt compensate printr-un aport suficient de azot alimentar. Catabolismul lipidic este crescut, ducînd la diminuarea rezervelor de grăsimi din organism.

Efectul asupra creșterii și diferențierii, se demonstrează prin oprirea metamorfozelor la mormolocii de broască după tiroidectomie și restabilirea după administrarea de tiroxină. La mamifere și om, tiroidectomia în perioada de creștere încetinește dezvoltarea, cu deosebire a creierului (cretinism), a oaselor (nanism) și a organelor sexuale.

Hormoni tiroidieni influențează creșterea scheletului, mai ales acționînd asupra creșterii epifizare și osteogenezei endocentrale. Dacă hipotiroidia este precoce, corecția tulburărilor este dificilă; dacă se instalează tîrziu după naștere alterările de creștere sînt mai puțin nete și pot fi corijate prin administrare de hormoni. În acest stadiu, tiroxina acționează în sinergie cu hormonul de creștere hipofizar (STH) care îi potențializează efectele.

Efectul asupra sistemului nervos. Tiroida fetală începe să funcționeze la om din a patra lună de viață intra-uterină; ea intervine probabil în maturarea anumitor centri din creier. Tiro-

ideotomia sau hipotiroidia instalată în cursul dezvoltării sistemului nervos la animalele tinere, determină reducerea mielinizării, reducerea numărului de neuroni și diminuarea procentului de apă în sistemul nervos central. Administrarea hormonilor tiroidieni are efecte terapeutice, numai dacă precede aceste modificări care funcțional relevă cretinismul. Efectele hiperfuncției tiroidiene sau administrării exogene de tiroxină asupra sistemului nervos se manifestă prin creșterea excitabilității, a capacității de idee, a emotivității, cu scăderea perioadei de latență a reflexelor și hiperreflexie; apare tremur, teamă, neliniște. Creșterea excitabilității sistemului nervos vegetativ interesează atât simpaticul cât și parasimpaticul și se manifestă prin accelerarea pulsului, creșterea debitului circulator, dilatarea pupilelor, secreție sudorală, hipermobilitate și secreție digestivă.

Mecanismul de acțiune a hormonilor tiroidieni

S-a dovedit experimental că hormonii tiroidieni își exercită efectele direct pe elemente celulare stimulându-le activitate; - simpatectomia, secționarea trunchiurilor nervoase distribuite la membre, secționarea sau distrugerea medulară, nu împiedică creșterea schimburilor gazoase respiratorii sub acțiunea lor; - acțiunea hipermetabolizantă ei o exercită și pe un țesut greșat; in vitro, consumul de oxigen a unor fragmente tisulare prelevate de la animale normale sau tratate cu tiroxină este superior față de acela a unor fragmente tisulare identice prelevate de la animale tiroide.

S-a demonstrat că tiroxina produce alterarea și distrugerea mitocondriilor; administrată "in vivo" sau adăugată "in vitro", decuplează fosforilația oxidativă a mitocondriilor. Modul de acțiune a hormonilor tiroidieni a rezultat din faptul că tiroxina administrată "in vivo" sau adăugată "in vitro" determină alterarea mitocondriilor care se umflă prin penetrare activă de apă și deci efectul său primar ar fi creșterea permeabilității membranelor mitocondriale.

În doze fiziologice hormonii tiroidieni ar acționa menținând un echilibru optim între sinteza combinațiilor fosforice și

consumul de oxigen, fiind depozitare de energie; pe cînd în doze puternice, dimpotrivă, mărind consumul de oxigen ar acționa ca un agent de decuplare a proceselor de fosforilare oxidativă.

Pe de altă parte s-a demonstrat că tiroxina stimulează respirația celulară acționînd asupra fosforilării și altor enzime respiratorii. Antibiotice care inhibă sinteza de acizi ribonucleici și deci de proteine (puromicina, actinomicina D) inhibă efectul calorigenic al hormonilor tiroidieni. Widnell și Tata constată că activitatea specifică a RNA - polimerazei nucleare a ficatului de șobolan, diminuează cu 60 % după tiroidectomie, și revine la valoarea normală după injectarea de tri-iodo-tironină; deci efectul acestora asupra biosintezei de proteine poate fi atașat la activarea RNA - polimerazei nucleare.

Rezultă că hormonii tiroidieni acționează în mod primar asupra biosintezei proteinelor, efectul calorigen și cel de activare a creșterii fiind secundare.

Reglarea formării și secreției hormonilor tiroidieni

Activitatea tiroidei este controlată de adenohipofiză, deoarece hipofizectomia antrenează atrofierea glandei, epiteliul ei devenind plat (imagine de repaus). TSH (thyroid stimulating hormone) intensifică producerea și secreția hormonilor tiroidieni, acționînd în toate etapele de biosinteză; activează captarea iodului și formarea iodotironinelor și lansarea lor în circulația sanghină. Secreția de TSH este ea însăși stimulată de TRF (thyrotropin releasing factor) sintetizat în hipotalamusul anterior.

Hormonii tiroidieni intervin în reglarea hipofizară a propriei lor secreții. Scăderea lor în sânge stimulează prin hipotalamus și în măsură mai mică prin adenohipofiză, secreția de TSH, iar creșterea lor o inhibă. Asupra centrilor hipotalamici acționează direct hormonii tiroidieni din sânge concentrații mici stimulînd secreția de TRF, iar cele mari inhibînd-o.

Adenohipofiza printr-un mecanism de feed-back menține concentrația sanghină a hormonilor tiroidieni, iar hipotalamusul o ajustează.

Scăderea moderată a temperaturii ambiante hipoxia, solicitările psihice și fizice determină, prin sistemul limbic, acti-

varea secrețiilor de TRF ——— TSH ——— T_4 , T_3 , paralel cu activarea adrenosimpatică, în cadrul unei reacții argotrope. Stress-ul puternic (frig intens, traumatisme, suprasolicitări emoționale) reduce secreția de hormoni tiroidieni ; de asemenea după ACTH și cortizon. Reglarea hipotalamică a secreției de TRF se face în strinsă relație cu rolul hipotalamic în termoreglare și metabolism.

Funcția tiroidei mai poate fi influențată în măsură mai mică și de sistemul nervos vegetativ, prin inervația sa vasomotora.

Paratiroidele

Glandele paratiroide sînt în general în număr de patru (paratiroide superioare și paratiroide inferioare) situate posterior tiroidei de care aderă fără a avea însă relații funcționale. De origine endodermică au dimensiuni mici, cîntărind în totalitate 100-150 mg. Histologic, celulele secretoare ale glandei dispuse în cordoane sînt de două feluri : clare sau principale, cu nuclei mari care ocupă aproape toată celula și oxifile, cu nuclei mici și cu granule eozinofile în citoplasmă. Celulele principale sînt responsabile de secreția hormonală care este, vărsată direct în sînge. Irigația sanguină este abundentă. Inervația este redusă și probabil de natură vasomotorie.

Din cauza imediatei vecinătăți cu tiroida, abia în 1891, cînd Gley practică paratiroidectomia selectivă, s-au putut diferenția efectele sale biologice de cele ale tiroidei. Secretă un hormon de natură peptidică cunoscută, numit parathormon. Are rol în menținerea echilibrului fosfo-calcic în lichidul extracelular fiind indispensabil pentru menținerea vieții; ablația paratiroidelor produce tetanie și moartea.

Hormonul paratiroidian

În 1925 Collip și colab., au preparat un extract paratiroidian a cărui activitate a fost demonstrată prin acțiunea sa asupra calcemiei la cîinele paratiroidectomizat. Mai recent Rasmussen și Craig au izolat mai multe peptide de mărimi diferite care sînt biologice active; cea mai activă fiind cea cu greutate moleculară cea mai mare (9500). Hormonul paratiroidian conține 84 aminoacizi dispuși într-o secvență uni-peptidică în mare parte cunoscuți (Potts și colab.). Există unele diferențe după specie, structura parathormonului uman fiind apropiată de aceea a parathormonului de bou și de porc. Secvența de aminoacizi 1-34 a fost stabilită și realizată prin sinteză. Pentru conservarea activității biologice a hormonului nu este indispensabilă integritatea peptidei formată din 84 aminoacizi; fracția 1-34 a peptidei este activă, indiferent de originea animală. Hormonul paratiroidian este elaborat plecînd de la un pro-hormon, care este un peptid de dimensiuni moleculare superioare

(105 aminoacizi și P.M. 12.000 pentru pro-hormonul bovin) și care posedă unele activități hormonale. Se formează în celulele glandulare și se consideră că el constituie o rezervă hormonală din care hormonul propriu zis este eliberat printr-o proteoliză parțială specifică. În circulație peptida secretată (84 aminoacizi) este rapid scindată în mai multe fragmente (cel puțin două). Este o simplă etapă de degradare metabolică; însă deoarece integritatea lanțului peptidic nu este indispensabil manifestării activității biologice (peptida 1-34 este înzestrată cu activitate hormonală) acest clivaj molecular, la periferie, în apropierea receptorilor, ar putea fi o etapă prealabilă necesară fixării și acțiunii hormonului pe efectorii săi.

Parathormonul este o moleculă de natură proteică, cu mici diferențe în secvența aminoacizilor constitutivi în funcție de specie de animal. Preparatele hormonale utilizate în terapeutică fiind de natură extractivă, injectate la om (sau un animal de altă specie) se comportă ca antigeni, determinând apariția de anticorpi (veritabili anti-hormoni). Aceste proprietăți antigenice s-au utilizat pentru dozarea hormonului în medii biologice prin metoda radio-imunologică.

Acțiunea hormonului paratireoidian

Administrarea de extracte paratireoidiene, sau de parathormon produce la animale și la om creșterea concentrației calciului seric și scăderea fosforului, ca urmare a fosfaturiei. S-a considerat mult timp că efectele sale primare s-ar exercita fie asupra oselor fie asupra rinichilor, iar cu privire la modul de acțiune au existat două teorii: - una renală (fosfaturică) care susține că PTH-ul acționează primar asupra rinichiului, producând ca urmare a fosfaturiei scăderea fosfaților serici, hipercalcemia fiind consecutivă mobilizării compensatoare secundare a calciului osos și una osoasă (osteolitică) care afirma că PTH-ul are un efect primar pe oase.

În prezent se cunoaște că hormonul este unic și posedă două funcții majore: crește calcemia, prin eliberare de calciu osos și crește fosfaturia, prin diminuarea reabsorbției tubulare a fosfaților. Aceste două acțiuni sînt numai aparent independente deoarece s-a demonstrat că toate peptidele cu activitate hormonală,

care au fost izolate, posedă totodată activitate hipercalcemică și activitate fosfaturică ceea ce exclude existența a doi hormoni distincți. În plus la nivelul mucoasei intestinale, el poate favoriza în sinergie cu vitamina D absorbția de calciu.

Efectul pe țesutul osos. Tesutul osos, care reprezintă o diferențiere a țesutului conjunctiv, este constituit dintr-o țesătură organică cu 4-5 % substanță fundamentală (glicoproteină) și pe care sînt fixate sărurile fosfo-calcice. Celulele conjunctive originale dau naștere la osteoblaste în osteogeneză și la osteoclaste în osteoliză, ambele procese fiind într-o stare de echilibru dinamic. Depozitele de săruri minerale, care dau țesutului osos densitatea și duritatea, se fac pe fibrele colagene și $3/4$ sînt constituite din fosfatul tricalcic. Prin studiul spectrului de difracție la raze X s-a stabilit că este vorba esențial de o hidroxiapatită cu formula : $3 (PO_4)_2Ca_3 \cdot 2(H_2O)$. Cristalul osos este format prin aglomerarea unui mare număr de molecule de hidroxiapatită.

Cantitatea de calciu fixată astfel pe țesutul osos este considerabilă; la omul adult atinge 1000 g calciu metal pentru ansamblul scheletului. Utilizîndu-se radiocalciu (^{45}Ca) s-a determinat că numai o mică fracțiune din aceasta este disponibil și poate participa la schimburi biologice. Cantitatea de calciu osos care se poate schimba rapid (18-24 ore) nu depășește la om 4 g și din acest punct de vedere Neuman consideră două zone diferențiate în cristalul osos:

- una profundă, relativ fixă, constituită din agregate de molecule de hidroxiapatită;

- alta, superficială, (ceroama ionizată pericristalină) a cărei elemente nu sînt unite într-o moleculă, și se află dissociate în stare de ioni: PO_4 , Ca^+ , H^+ , și OH^- de hidroxiapatită și de asemenea CO_3^{2-} , Mg^{++} și citrat (Cit^{2-}), care provin din metabolismul osteoblastelor și osteoclastelor.

Toate aceste elemente aflate în lichidul interstițial osos, care la rîndul său este în contact cu lichidele extra-celulare, reprezintă fracția labilă a elementelor minerale a osului cu care se fac schimburile între os și mediul intern, în cadrul unui echilibru dinamic.

Dar schimburile pot să fie preponderente într-un sens sau altul, cînd masa cristalului crește (osteogeneză) sau cînd ea dimi-

țiler la tubul proximal și stimulină secreția lor la tubul distal. Creșterea eliminării renale de fosfați, facilitează hipercalcemia prin hipofosferemia rezultată și la care se adaugă și acțiunea a hormonului asupra calciuriei. Se constată că, după paratireoidectomie, calciuria este crescută, apa diminuează și se stabilizează la un nivel mai inferior odată cu instalarea hipocalcemiei.

Această evoluție relevă faptul că, la animalul paratireoidectomizat, reabsorbția tubulară a calciului filtrat la glomeruli este diminuată (T_{Ca} scăderit); atâta timp cât calcemia se menține la valori ridicate, calciuria crește, deoarece debitul de filtrare glomerulară depășește posibilitățile de reabsorbție și diminuează, odată cu instalarea hipocalcemiei, când cantitatea filtrată la glomerul diminuează până egalizează sau devine inferioară posibilităților de reabsorbție.

În hipoparatiroidie (experimentală sau clinică) injectarea de hormon mai întâi reduce debitul de eliminare renală a calciului, care va crește apoi când se instalează hipercalcemia (Talmage).

Deci creșterea fosfaturiei și scăderea calciuriei participă concomitent la acțiunea hiperglicemiantă a hormonului.

Acțiunea renală a PTH-ului, în special aceea privind fosfaturia, s-a considerat ca fiind acțiunea sa principală; hiperfosfaturia antrenând o hipofosfatemie, care secundar conduce la hipercalcemie pentru a rămâne constantă valoarea produsului $PO_4H^- \times Ca^{++}$ (Albright).

Această interpretare este exclusivă și numeroase observații au stabilit că acțiunea esențială a hormonului este independentă de cea care se exercită pe rinichi;

- Paratireoidectomia este urmată de hipocalcemie la animalul nefrectomizat și această hipocalcemie este corectată de PTH.

- Paratireidele fiind intacte, nefrectomia nu produce hipocalcemie, cu toate hiperfosferemia.

- Parathormonul stimulează osteoclastia și este hipercalcemiant la animalul nefrectomizat, în ciuda unei hiperfosferemii.

- Înainte sau în timpul unui tratament cu PTH, practicarea nefrectomiei bilaterale reduce efectele accentuate asupra fosferemiei (hipofosferemie), dar menține acțiunea sa hipercalcemiantă.

- Injectarea dechelateride ioni de Ca^{++} (citratură de sodiu,

EDTA), la efinele nefrectemizat, produce hipocalcemie tranzitorie, urmată de hipercalcemie; această hipercalcemie reacțională corectoare, determinată prin stimularea funcției paratireidiene indusă de hipocalcemie, lipsește la animalul în prealabil paratireidectemizat; ceea ce dovedește acțiunea hipercalcemiantă a PTH-ului, independentă de rinichi.

Astfel, se demonstrează diversitatea efecturilor pe care acționează PTH-ul, însă modalitatea de acțiune hormonală fiind aceeași.

Efectul PTH-ului, constatat pe diferite categorii de celule, este reprezentat de activarea transportului de calciu spre exterior și al fosfaților spre interiorul membranelor mitocondriale. La nivelul celulelor tubulare se acreșează pe un receptor specific și activează o adenilciclază cu creșterea consecutivă de AMP_c intracelular. La nivelul osului, activitatea osteoclastelor ar constă într-un transport de membrană perfecționat, cu un mecanism fundamental identic. Indiferent de receptor, fie pe țesutul osos sau renal, acțiunile combinate ale PTH-ului concurează direct (osteoclastice-creșterea $Tm_{Ca^{++}}$ renal) sau indirect (diminuarea $Tm_{PO_4^{H-}}$ renal) la creșterea calcemiei, care este caracteristică sa esențială.

Reglarea secreției de parathormon. Secreția, paratireidiană este exclusiv umerală și factorul care declanșează prin acțiune umerală directă pe celulele paratireidiene secreția de PTH, este nivelul calcemiei. Depinde, în primul rând, de aportul calcic; un regim alimentar sărac în calciu, antrenează hipertrofia și hiperplazia glandelor paratireide, care reflectă o creștere a activității lor secretorii, pe când, un regim bogat în calciu produce hipoplazia paratireidelor.

Experimental, perfuzia aparatului tire-paratireidian, izolat, cu sânge sărac în calciu, îmbogățește lichidul de perfuzie cu un factor hipercalcemiant. Injectat la un alt animal (Patt și Luckhardt, 1942), s-au readus în circulația generală a aceluiași animal (Foster, 1964), crește calcemia. Debitul secreției hormonale este cu atât mai mare cu cât calcemia este mai joasă, și invers. Calcemia reglează calcemia; modificările sale antrenând variații de activitate paratireidiană, adaptate în scopul corecției variațiilor induse.

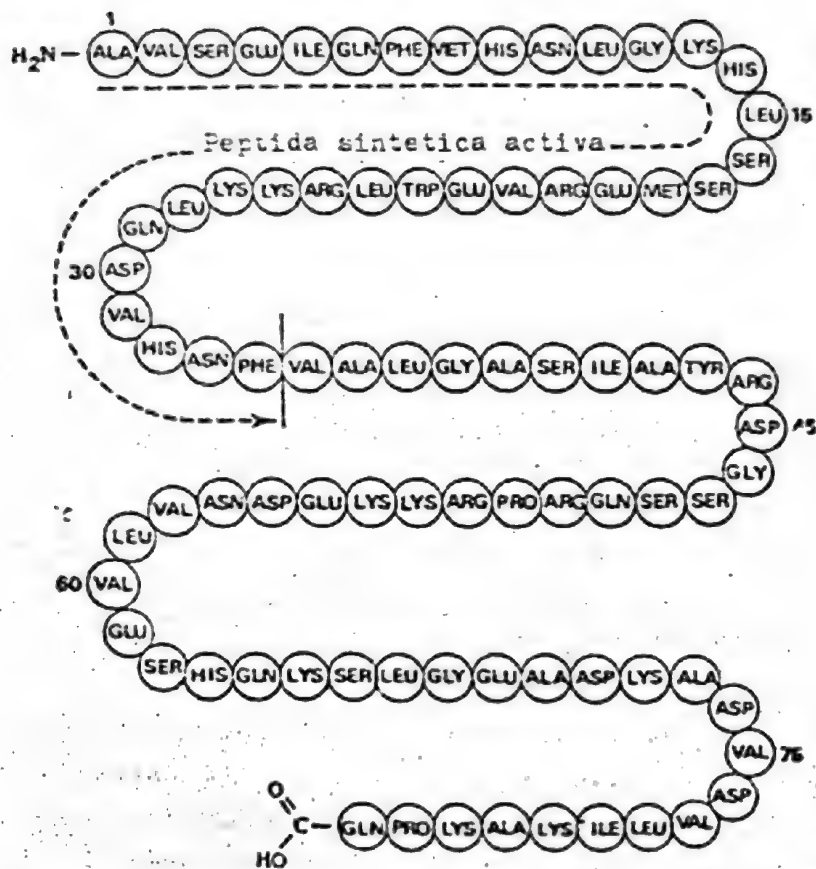


Fig. 8 - Secvența de aminoacizi a parathormonului bovin

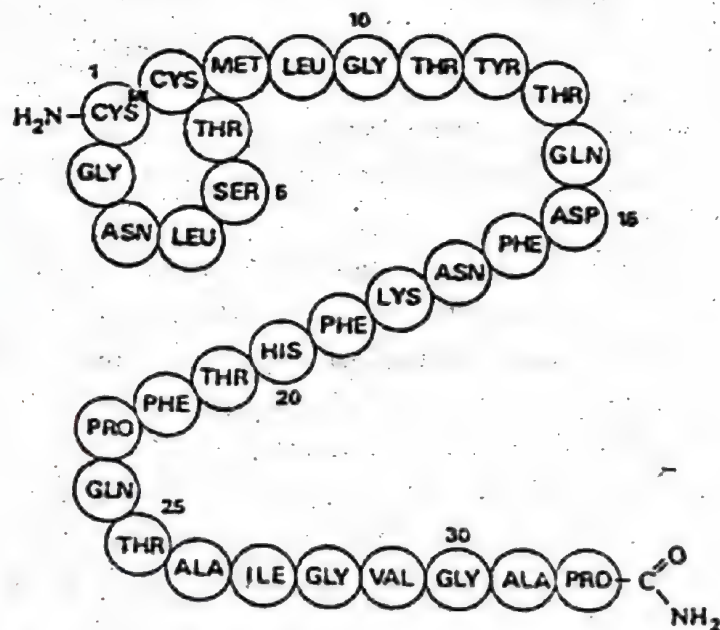


Fig. 9 - Secvența de aminoacizi a calcitoninei umane

Acest control, acționează direct pe glandele paratireide, independent de orice alt factor nervos sau umoral.

- Paratireidele transplantate în orice zonă a corpului, deci total denervate, asigură în continuare homeostazia calcică.

- Nu se relevă intervenția unei paratiresestimuline (hormon paratireotrop) hipofizar, cu acțiune trofică pe celulele paratireidiene, deoarece variațiile, atât ale calcemiei cât și fosferemiei, constatate în urma injectării de extracte de lob anterior de hipofiză, sînt independente de paratireide.

Există corelații strînse între PTH și vitamina D. Efectele hormonului pe os necesită prezența formei active a vitaminei D, $1,25-(OH)_2-D_3$, iar sinteza sa în rinichi, necesită acțiunea renală a PTH-ului asupra eliminării de fosfați neorganici. Astfel se poate interpreta mecanismul fiziopatologic al stărilor de hipersecreție paratireidiană, în unele forme de insuficiență funcțională renală care se acompaniază de diminuarea capacității renale de eliminare a fosfaților. Rezultă retenție fosferată (hiperfosferemie) și oprirea sintezei de $1-25 (OH)_2-D_3$ în rinichi; absorbția intestinală a calciului devine deficitară și conduce la hipocalcemie și la hiperparatireidie consecutivă.

Calciotenina

Originea paratireidiană a acestui factor hipercalcemiant a fost foarte discutată. Sensibilitatea proprie a glandelor paratireide la concentrația de calciu plasmatic permite reglarea activității lor secretorii în scopul menținerii constante a calcemiei, dar perturbațiile bruște ale acesteia nu pot fi corectate numai prin acțiunea parathormonului, deoarece efectul său nu este imediat și este durabil. În urma studiilor comparative ale evoluției unei hipercalcemii (prin perfuzie cu săruri de calciu), sau a unei hipocalcemii (prin injectare de EDTA) la animalul normal tire-paratireepriv, s-a ajuns la concluzia că alături de PTH hipercalcemiant ar mai exista și un factor hipercalcemiant paratireidian sau tireidian.

- Perfuzia, la cîine a aparatului tire-paratireidian izolat, cu sânge hipercalcic (calcemie = 120 mg/l) produce creșterea calcemiei în circulația generală a animalului, care începe

Acest control, acționează direct pe glandele paratireide, independent de orice alt factor nervos sau umoral.

- Paratireidele transplantate în orice zonă a corpului, deci total denervate, asigură în continuare homeostazia calcică.

- Nu se relevă intervenția unei paratiresestimuline (hormon paratireotrop) hipofizar, cu acțiune trofică pe celulele paratireidiene, deoarece variațiile, atât ale calcemiei cât și fosfatemiei, constatate în urma injectării de extracte de lob anterior de hipofiză, sînt independente de paratireide.

Există corelații strînse între PTH și vitamina D. Efectele hormonului pe os necesită prezența formei active a vitaminei D, $1,25-(OH)_2-D_3$, iar sinteza sa în rinichi, necesită acțiunea renală a PTH-ului asupra eliminării de fosfați neorganici. Astfel se poate interpreta mecanismul fiziopatologic al stărilor de hipersecreție paratireidiană, în unele forme de insuficiență funcțională renală care se acompaniază de diminuarea capacității renale de eliminare a fosfaților. Rezultă retenție fosforată (hiperfosfemie) și oprirea sintezei de $1-25 (OH)_2-D_3$ în rinichi; absorbția intestinală a calciului devine deficitară și conduce la hipocalcemie și la hiperparatireidie consecutivă.

Calcitonina

Originea paratireidiană a acestui factor hipocalcemiant a fost foarte discutată. Sensibilitatea proprie a glandelor paratireide la concentrația de calciu plasmatic permite reglarea activității lor secretorii în scopul menținerii constante a calcemiei, dar perturbațiile bruște ale acesteia nu pot fi corectate numai prin acțiunea parathormonului, deoarece efectul său nu este imediat și este durabil. În urma studiilor comparative ale evoluției unei hipercalcemii (prin perfuzie cu săruri de calciu), sau a unei hipercalcemii (prin injectare de EDTA) la animalul normal tire-paratireotrop, s-a ajuns la concluzia că alături de PTH hipercalcemiant ar mai exista și un factor hipercalcemiant paratireidian sau tireidian.

- Perfuzia, la oîine a aparatului tire-paratireidian izolat, cu sânge hipercalcic (calcemie = 120 mg/l) produce oprirea calcemiei în circulația generală a animalului, care începe

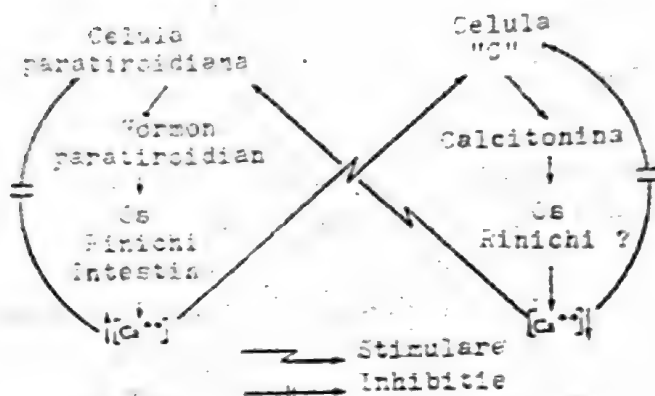


Fig. 10 - Controlul hormonal al homeostaziei calciului

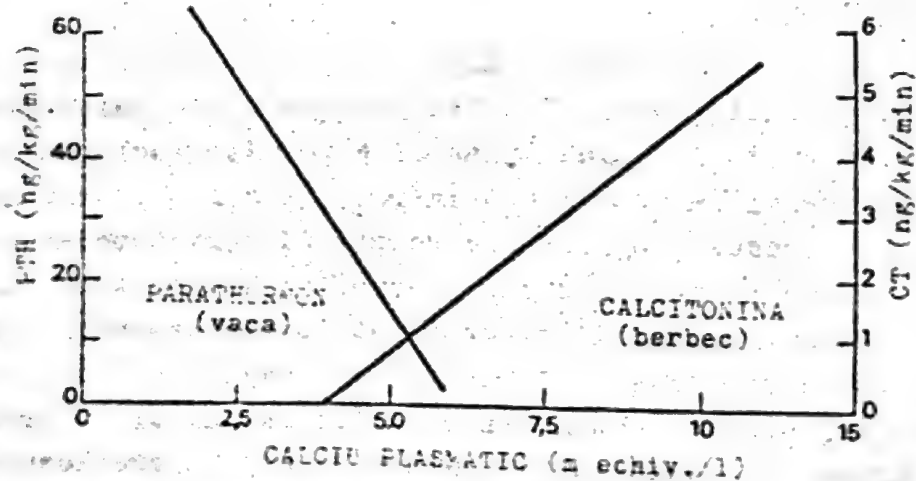


Fig. 11 - Raportul între concentrația de parathormon și calcitonină în funcție de calcemie.

să se manifeste după 14 minute, mai repede decât aceea care este consecutivă tire-paratireiectomie (Osep și colab., 1962). Deci hipercalcemia nu se datorează simplei reduceri sau opriri a secreției de PTH, ci se adaugă intervenția unui factor umoral specific hipercalcemiant.

- Dacă aparatul tireparatireidian este perfuzat cu sânge hipercalcic, lichidul de perfuzie cules este înzestrat cu proprietăți hipercalcemiante; efectul fiind proporțional cu doza. Dacă lichidul de perfuzie este normocalcic, perfuzatul nu conține factor hipercalcemiant.

Experiențele au fost confirmate și pe alte specii de animale, îndeosebi berbec.

Modelul experimental realizează însă perfuzia de ansamblu a corpului tireoid a glandelor paratireide și deci nu permite precizarea originii exacte a factorului hipercalcemiant.

Hirah și Munsan, 1963, descopere la șebelan existența unui factor hipercalcemiant tireidian, a cărui extracție este simplă și efectele reproductibile, iar Milhand și colab., 1965 pun în evidență existența sa în corpul tireoid uman, normal sau patologic (tumori). S-au obținut tirecalcitonine purificate, plecând de la glanda tireoidă de porc, care cesează atât calcemia cât și fosfatemia. La șebelanul recent paratireiectomizat, tirecalcitonina produce o hipercalcemie iar PTH-ul o hipercalcemie. Injecția simultană, în doze apropiate, a acestor doi hormoni nu produce variații ale calcemiei. Tirecalcitonina și PTH-ul cesează fosfatemia și efectele lor se adăunesază în cazul injectării simultane.

S-a stabilit că hipercalcemia nu numai că inhibă secreția de PTH, hormon hipercalcemiant, dar de asemenea stimulează secreția de tirecalcitonină, hormon hipercalcemiant. Toate hipercalcemiile sunt sensibile la administrarea terapeutică de tirecalcitonină, însă se utilizează numai în cazul hipercalcemiei idiopatice.

Structura alfa-tirecalcitoninei a fost stabilită; este un polipeptid cu lanț unic format din 32 amineacizi (Neher și colab.), a cărei sinteză chimică a fost realizată (Ritter și colab.). Există după specie de animal, mici diferențe pe unii din amineacizii constitutivi; la calcitonina de porc, moleculele de cisteină în poziția 1 și 7 sunt legate între ele printr-o punte disulfurică.

Locul de sinteză este situat la nivelul celulelor "bogate în mitocondrii", care se află în poziție parafoliculară din glanda tireoidă.

Cum conținutul corpului tireoid în calcitonină nu este modificat prin hipofizectomie și cum această intervenție nu antrenează modificări în structura celulelor parafoliculare, înseamnă că secreția sa este, ca și aceea a parathormonului, legată de calcemie; pentru aceasta factorul de secreție fiind însă creșterea concentrației de calciu plasmatic.

Tireocalcitonina nu acționează primitiv pe rinichi, deoarece ea este activă la animalul nefrectomizat și nu provoacă calciurie la animalul normal; de asemenea nu pare să intervină diminuând absorbția intestinală de calciu, deoarece ea este activă la șobolanul supus unei diete calcice. Efectul său hipercalcemiant este consecința interacției sale pe os, acționând probabil prin inhibarea rezervei osoase. Această acțiune se exercită "in vivo" și "in vitro" și este independentă de cea a parathormonului;

Cei doi hormoni, paratireoidian și tireocalcitonina, acționează foarte activ, însă în sens invers, asupra vitezei de osteoliză. Este deci un efect specific și nu un efect prin antagonism hormonal.

Deci, reglarea calcemiei este asigurată prin secreția a doi hormoni a căror efecte sînt opuse; unul hiper (parathormonul) și altul hipo (tireocalcitonina); factorul secreției lor fiind nivelul concentrației de calciu plasmatic însăși. Această dualitate hormonală asigură o reglare mai exactă și eficace a calcemiei; totuși cei doi hormoni se arată de valori fiziologice inegale, deoarece după tireoparatireoidectomie se produce întotdeauna hipocalcemia, cu consecințele sale, adică tulburări care rezultă din suprimarea factorului hormonal hipercalcemiant.

Glandele suprarenale

Glandele suprarenale pereche sînt situate în regiunea polului superior al rinichiului. Conțin o porțiune medulară și una corticală, între ele neriind nici o legătură funcțională directă, asocierea lor topografică fiind o întîmplare.

Medulosuprarenala

Este de origine ectodermică neurală, din neuroblaștii migrați din creștele neurale, care dau naștere și ganglionilor simpatici. Reprezintă 1/5-1/6 din suprarenală. Histologic, se recunosc două tipuri de celule glandulare: celule cromofobe (ragiocrome) și celule cromofile (hialocrome); cele din urmă reprezintă omologii neuronilor postganglionari și sînt cele mai abundente. Semnificația lor funcțională este discutabilă: fie o dualitate celulară care corespunde la două activități secreterii diferite (producerea separată de adrenalină și noradrenalină), fie două stadii funcționale ale aceleiași activități secreterii.

Hormonii mедуlo-suprarenali. În țesuturile de mamifere se găsesc trei catecolamine: dopamina, noradrenalina și adrenalina.

Adrenalina și noradrenalina există în celulele secretante ale medulosuprarenalei; adrenalina (2,5 mg/g, de țesut M.S. de bou) joacă rol important ca hormon glandular, fiind eliminată în cantități mari după stimulări "stressante"; noradrenalina (1 mg/g, de țesut M.S. de bou) poate fi secretată de asemeni ca hormon glandular, dar joacă și un rol fundamental ca "neurotransmițător" la nivelul sistemului nervos simpatic. Impulsurile nervoase care ajung la terminațiile nervilor permit eliberarea a mici cantități de noradrenalină, care stimulează sau inhibă activitatea celulelor țesutului receptor. Concentrația de noradrenalină la nivelul regiunilor terminale a neuronilor este de 10.000 μg/g, în timp ce în fibra nervoasă și celulele nervoase nu este decît 100-500 μg/g. La nivelul terminațiilor nervoase fine și foarte ramificate, microscopul electronic arată prezența unor mici "varicozități", probabil locul unde se depune în rezervă noradrenalina. În aceste

granule, există un complex noradrenalină-ATP (4 molecule de noradrenalină pentru una de ATP). Acest raport catecolamine/ATP (în jur de 4/1) este de asemenea găsit în granulele medulo-suprarenalei, unde se depune în rezervă.

Catecolaminele sînt fixate în aceeași manieră în medulo-suprarenală, ganglionii simpatici și nervii adrenergici. Rezerpina împiedică fixarea și acetilcolina eliberează catecolaminele din granule.

Concentrația tisulară în dopamină este variabilă; este mai ales în fibrele adrenergice și ganglionii lanțului simpatic; nu se găsește în medulosuprarenală (la nici o specie de animal).

Medulosuprarenala secretă deci simultan, la toate mamiferele, adrenalină și noradrenalină, proporția lor fiind în funcție de specia de animal; la om secreția preferențială fiind adrenalina.

Aspectul calitativ al secreției nu este același în condiții bazale (secreția de repaus) și în condițiile intensificării activității secretorii; la cîine, noradrenalina, care reprezintă partea cantitativ cea mai importantă a secreției de repaus, cedează locul adrenalinei în circumstanțele care determină o intensificare a secreției.

La fœtus și nou-născut, pentru cele mai multe specii animale, medulosuprarenala nu conține și nu secretă, decît exclusiv, noradrenalină, adică omologul metilat, adrenalina apărînd progresiv, ca o achiziție legată de dezvoltare.

Biosinteza hormonilor - s-a studiat cu molecule trăsore marcate cu ^{14}C sau cu tritium. Etapele au fost precizate: fie prin perfuzia unui animal cu un precursor marcat, fie "in vitro" incubînd țesut medular cu precursor radioactiv și urmărind utilizarea sa pentru sinteza catecolaminelor prin marcajul noradrenalinei sau adrenalinei de către țesutul suprarenal. De asemenea s-au utilizat inhibitori metabolici care, blocînd lanțul reacțiilor de sinteză, permit acumularea unui metabolit intermediar, a cărui prezență tranzitorie este greu de decelat în condiții fiziologice. S-a stabilit că materia primă este L-tirozina (sau 4-hidroxitifenilalanina); aceasta se găsește în sînge în stare liberă (10 mg/l plasmă) și provine din alimentație și din proteoliză endogenă.

Celulele medularei suprarenale și neuronii simpatici conțin enzime necesare sintezei noradrenalinei plecînd de la L-tiro-

zină și care cuprinde patru etape (Blaschko).

Hidroxilarea L-tirozinei în L-3,4 dihidroxifenilalanină (sau dioxifenilalanină), notată DOPA. Această reacție, în medulo-suprarenale, se face în prezența oxigenului și a unui cofactor tirozin-3-hidroxilaza specifică; o enzimă identică a fost pusă în evidență în terminațiile nervoase ortosimpatice tisulare. Reprezintă(o etapă de sinteză limitativă), deoarece "in vitro" concentrații mari de noradrenalină inhibă enzima. Este posibil ca, "in vivo" să intervină în această reglare un mecanism de retroacțiune negativă.

L-Dopa este transformată, prin decarboxilare, în 3-4-dihidroxifeniletilamină (Dopamină), de Dopa-decarboxilază; această enzimă nu este specifică deoarece ea acționează în general pe L-acizii aminați aromatici.

Dopamina este transformată, prin hidroxilare, în noradrenalină, de dopamin-beta-hidroxilază; reacția se face în prezența oxigenului și acidului ascorbic a cărui concentrație este mare în suprarenale. Noradrenalina sintetizată este pusă în rezervă la nivelul terminațiilor nervoase printr-un mecanism care implică mai întâi formarea unui complex cu ATP-ul.

În medulo-suprarenală și în țesuturile cromafine, dar nu și în neuronii simpatici, noradrenalina este transformată, prin metilare, în adrenalină, de fenil etanol-amină-N-metiltransferază, donatorul de metil provenind din radicalii metili labili ai metioninei. Sinteza N-metiltransferazei este controlată de hormonii corticosteroizi, deoarece hipofizectomia deprimă acțiunea sistemului enzimatic, în timp ce administrarea de ACTH și steroizi o restaurează; reglarea sintezei de adrenalină este deci dependentă de secreția corticosteroizilor.

Enzimele implicate în biosinteza catecolaminelor pot acționa și pe alte substanțe de structură învecinată, astfel, analogii structurii L-tirozinei sau L-Dopa cu L-alfa-metil-L-tirozină sau L-alfa-metil-Dopa, pot fi transformați "in vivo" în analogi ai noradrenalinei, respectiv metaraminol și alfa-metilnoradrenalină, sub acțiunea decarboxilazei L-acizilor aminați aromatici și dopamin-beta-hidroxilazei. La unele mamifere, un sistem enzimatic al mitocondriilor hepatice, poate de asemenea transforma metaraminolul în alfa-metil-noradrenalină. Acești analogi ai noradrenalinei repre-

zintă „falși transmițători” ; acțiunea lor pe sitele receptoare este mai slabă decât a noradrenalinei, motiv pentru care substanțe ca alfa-metil-Dopa, sînt active în tratamentul hipertensiunii umane, alfa-metil-noradrenalină formată, avînd un efect vasoconstrictor mai mic pe capilare, decât noradrenalină.

Catabolismul hormonilor. Controlul degradării catecolaminelor este făcut de două enzime, care pot acționa separat sau simultan. Mono-aminoxidaza (MAO) catalizează dezaminarea oxidativă a catecolaminelor formînd aldehidele corespunzătoare, care sînt apoi oxidate sau reduse, dînd acizii sau alcoolii respectivi. Oxidarea este sub dependența unei aldehyd-dehidrogenaze.

MAO este o enzimă mitocondrială; larg repartizată în țesuturile animale, îndeosebi în ficat și creier și de asemenea în rinichi și intestin.

Catecol-O-metil-transferaza (COMT), care catalizează transferul unui radical metil de la S-adenozil-metionină pe hidroxil în poziția 3 a catecolaminelor, este larg repartizată în fracția solubilă a celulelor multor țesuturi, în special din ficat și rinichi.

În urină se găsesc mai ales derivați O-metoxilați, care pot fi eliminați sub formă conjugată (bloc metanefrină și normetanefrină; 1 mg/24 ore) și acid 3-metoxi-4-hidroxi-mandelic (acid vanil mandelic AVM sau VMA; 5 mg/24 ore).

Există și mecanisme fiziologice de inactivare, care nu sînt enzimatice; inhibînd COMT și MAO cu substanțe specifice, efectul catecolaminelor administrate nu crește decât foarte puțin. Sînt procese de fixare tisulară care au loc în regiunile unde se localizează de obicei rezervele de catecolamine; se demonstrează cu catecolamine marcate.

Cele două enzime au și alte funcții. Astfel, MAO intervine în reglarea punerii în rezervă de noradrenalină la nivelul nervilor adrenergici; după administrarea de inhibitor de MAO, concentrația în noradrenalină a multor țesuturi crește de 2-3 ori. O proporție redusă de MAO tisulară este localizată precis în terminațiile nervoase adrenergice; această enzimă intra-neuronală poate deci distruge noradrenalina care este sintetizată în exces.

Inhibitorii de MAO (IMAO = de tipul derivaților izopropilici de hidrazidă ai acidului izonicotinic, iproniazida) sînt uti-

lizați în tratamentul anumitor forme clinice de hipertensiune. Efectul lor hipotensor este în aparență paradoxal, deoarece împiedică catabolismul catecolaminelor hipertensive. Acest efect se explică prin sinteza unei octopamine; la animalele tratate timp îndelungat cu inhibitori, octopamina se acumulează în nervii simpatici și "transmițătorul normal" (noradrenalina) se găsește diluat de un "fals transmițător", cu mult mai puțin activ și activitatea pre-soare a nervilor simpatici este diminuată. Octopamina este sintetizată plecând de la tiramină de către dopamin-beta-hidroxilază, în nervii simpatici; normal, această biosinteză nu se efectuează deoarece tiramina este rapid distrusă de MAO când intră în circulația generală. În prezența inhibitorilor de MAO, tiramina nu mai este distrusă și se poate forma și acumula octopamina la nivelul nervilor adrenergici.

Acțiunea hormonilor medulosuprarenali

Efectele biologice ale adrenalinei și noradrenalinei sînt apropiate, iar diferența în acțiunile lor este mai mult de ordin cantitativ decît calitativ.

Deoarece cei doi hormoni prezintă o analogie structurală, dar efectele lor biologice nu sînt absolut identice, pentru interpretarea diferențelor de acțiune s-a considerat interferența moleculei hormonale cu metabolismul (Ahlquist, 1948). Efectele hormonilor medulari suprarenali sînt legate de fixarea lor, la nivelul organului erector, pe două tipuri de receptori: alfa și beta. Stimularea receptorilor alfa din mușchii netezi produce contracția lor, aceea a receptorilor beta, relaxarea; efectele de ordin metabolic rezultă din activarea receptorilor beta.

Astfel, reacția globală a unui organ față de adrenalină sau de noradrenalină, depinde de cantitatea respectivă de receptori alfa și beta conținuți în organ, pe care acționează hormonul și afinitatea mai mare sau mai mică a acestuia pentru unul sau altul din cei doi receptori. Adrenalina prezintă o dublă afinitate, adică de tip alfa și beta în timp ce aceea a noradrenalinei este mai ales de tip alfa.

Efectele cardio-vasculare. Adrenalina și noradrenalina injectate i.v. (0,1-1 $\mu\text{g/kg}$) sînt puternic hipertensive. Presiunea arterială este rezultanta a doi factori: debitul cardiac și rezis-

tența periferică la scurgerea sîngelui, ceea din urmă fiind în funcție de calibrul vaselor. În consecință, variațiile tensiunale consecutive injectării de hormoni medulosuprarenali se adresează efectelor lor pe inimă (frecvența și volumul undei sistolice) și pe vase (calibrul vascular).

Efectele pe inimă. Catecolaminele produc o creștere a frecvenței (efect cronotrop pozitiv) și a forței (efect inotrop pozitiv) sistolice, cu o evacuare ventriculară mai completă și deci o creștere a debitului cardiac. Această acțiune pe inimă, în special a adrenalinei, se exercită esențial pe receptorii de tip beta și este identică cu aceea a nervilor simpatici cardiaci.

Efectul pe vase. Acțiunea catecolaminelor este diferită după teritoriile vasculare. Se admite că mușchiul neted vascular oferă ambele tipuri de receptori (Ahlquist și Gaddum); cei de tip alfa sînt responsabili de vasoconstricție, iar cei de tip beta, de vasodilație. Repartiția lor cantitativă este diferențiată după teritoriile vasculare; la nivelul vaselor pielei și viscerelor abdominale se găsesc mai mult receptori alfa în timp ce la nivelul mușchilor, sînt mai abundenți receptorii beta care se găsesc exclusiv la nivelul arterelor coronare.

În consecință, noradrenalina, a cărei afinitate este preferențială pe receptorii alfa, este exclusiv vasoconstrictivă (în afara vaselor coronare), în timp ce adrenalina este, după teritoriile vasculare, fie vasoconstrictivă (piele, vasele viscerelor, mucoasa foselor nasale), fie vasodilatatorie (mușchi, vase coronare). Efectul adrenalinei asupra rezistențelor vasculare periferice globale reprezintă suma algebrică a celor doi factori: unul pozitiv (vasoconstricția - efect alfa), altul negativ (vasodilația - efect beta) și după preponderența unuia sau altuia, rezistențele cresc sau scad. Uneori, mai ales la pisică unde în vasele musculare predomină receptorii beta, se notează, cu doze slabe de perfuzie cu adrenalină, o diminuare a rezistențelor periferice globale și respectiv hipotensiune. Efecte similare se obțin cu anumiți agenți farmacodinamici (benzodioxan, benzilimidazolină, ichimbină), care blochează electiv receptorii alfa, și cînd adrenalina este vasodilatatoare și hipotensivă, în timp ce noradrenalina este fără efect.

Efectele pe mușchii netezi. Mușchii netezi a numeroase viscere conțin, fie receptori alfa, fie, cel mai adesea, receptori beta, fapt care explică diferențele calitative și cantitative în răspunsurile la catecolamine. Inhibă contracțiile spontane (automatismul) ale intestinului izolat și relaxează cu diminuarea tonusului; este un efect de tip beta, adrenalina fiind mai activă decât noradrenalina.

Relaxează mușchiul bronșio, acțiunea adrenalinei fiind mai puternică.

Răspunsul pe uter este diferit, după specia de animal și mai ales după impregnarea prealabilă cu hormoni sexuali; pe uterul de pisică negravid, adrenalina produce o relaxare (efect beta predominant) în timp ce noradrenalina poate produce o contracție (ușor efect alfa).

Pe iris, adrenalina dilată pupila (efect beta), în timp ce noradrenalina este slab activă.

Efecte metabolice. În acest domeniu, acțiunea adrenalinei este de 8-10 ori mai activă decât a noradrenalinei, sînt efecte care pun în joc receptori de tip beta. Adrenalina are următoarele acțiuni: - crește consumul de oxigen; - este puternic hiperglicemiantă, intensificînd glicogenoliza hepatică și musculară și intervinde astfel în reglarea glicemiei; - stimulează eliberarea de acizi grași din țesutul adipos, cu creșterea acizilor grași neesterificați în plasmă; mărește kaliemia, prin mobilizarea potasiului intracelular din ficat și mușchi.

Efecte pe sistemul nervos central. Adrenalina și mai puțin noradrenalina, stimulează formațiunile nervoase centrale hipotalamice și mai ales reticulare. Acționînd pe sistemul activator ascendent al substanței reticulate din trunchiul cerebral, antrenează o activare corticală cu reacție de trezire. De asemenea stimulează centrii respiratori; această acțiune de stimulare centrală a adrenalinei este inversă față de cea indirectă prin intermediul zonelor baro-sensibile (sinus carotidian și crosa aortei), care au ca efect hipertensiune ce provoacă un reflex inhibitor al respirației.

Reglarea secreției hormonilor medulo-suprarenali

Variațiile cantitative ale secreției hormonale a medulo-suprarenalei, implică o comandă nervoasă. Capsulele suprarenale

primesc o bogată inervație parvenită din nervii splanhnici (nervi simpatici); anumite fibre nervoase stimulează sinteza hormonală și crește debitul secretor.

Funcția adrenalino-secretoare a nervilor splanhnici este demonstrată experimental:

Excitarea electrică a capătului periferic a unui nerv splanhnic secționat (la cîine, pisică) produce reacții care sînt caracteristice unei descărcări medulosuprarenale de adrenalină - hipertensiune, vasoconstricție, tahicardie (dacă cordul este denervat), midriază etc.

Excitarea electrică a nervului splanhnic, crește cantitatea de hormoni medulosuprarenali prezenți în singele venos suprarenal; este obiectivată prin dozaj sau prin tehnica anastomozei suprarenalo-jugulare. Excitarea nervului splanhnic a suprarenalei unui animal (cîine) donator, produce la animalul transfuzat, reacții identice cu cele obținute prin injectarea i.v. de adrenalină.

Secționarea nervilor splanhnici diminuează accentuat conținutul suprarenalei în catecolamine; secreția care persistă, zisă "secreție paralizantă", este redusă și poate reprezenta 1/100 din debitul secretor bazal al animalului normal.

La animalul a cărui nervi splanhnici au fost secționați, debitul secreției hormonale nu crește în hipotensiune, hipoglicemie sau lupta contra frigului, stări care de obicei solicită activitatea secretorie a medulosuprarenalei ca mecanism de reglare fiziologică. Celulele glandulare își păstrează potențialul lor secretor deoarece reacționează prin sinteză și secreție de hormoni sub acțiunea directă a unor agenți farmacodinamici excitosecretori ca: acetilcolină, nicotina sau ioni K^+ .

Rezultă dependența glandei medulosuprarenale de sistemul nervos, fapt ce se explică prin originea și natura sa embriologică; este celula nervoasă omologă cu celula ganglionului simpatic, dar al cărui potențial neurosecretor original s-a diferențiat în sensul secretor, pe cînd acela al celulei ganglionare s-a făcut în sens nervos, funcția secretorie exercitîndu-se la terminațiile axonului asupra organului efector. În ambele cazuri produsul secretat este o catecolamină.

Analogia între medulosuprarenală și sistemul nervos sim-

patio se găsește în organizarea centrală a sistemului nervos adrenalino-secretor. Ansamblul de celule preganglionare constituie centri adrenalino-secretori medulari, a căror valoare funcțională este demonstrată, prin următoarele observații obținute pe animalul spinal (măduva secționată în D_1).

Excitarea directă a măduvei dorsale (fie electrică, fie metabolică prin asfixie sau ischemie prin embolizarea vaselor spinale) provoacă o descărcare de adrenalină de către suprarenale (cu condiția ca nervii splanhnici să fie intacti).

După împrăștierea "șecului spinal" postoperator, excitarea centripetă a unui nerv senzitiv provoacă adrenalino-secreție; este un reflex medular, ceea ce probează valoarea funcțională a centrilor adrenalino-secretori medulari.

Neuronii preganglionari medulari, la fel ca pentru întregul sistem nervos simpatic, sînt sub dependența activității structurilor nervoase vegetative situate superior în nevrax, bulbar sau hipotalamic. S-a pus în evidență un centru adrenalino-secretor bulbar, inclus în substanța reticulată a bulbului cu neuronii centrului vaso-constrictor (Elliot). Excitarea directă (electrică, mecanică, metabolică, asfixie sau ischemică, prin embolizarea vaselor) a neuronilor bulbari produce o descărcare de catecolamine de către suprarenale. Un rezultat similar este obținut prin excitarea capătului central a diverși nervi cranieni, care conțin fibre senzitive - centripete (trigemen sau pneumogastic). Deci centrii adrenalino-secretori bulbari pot funcționa după modalitatea reflexă. În hipotalamus posterior au fost descriși centri nervoși diferențiați pentru secreția medulosuprarenală de adrenalină și noradrenalină (Von Euler și colab.); nu s-a putut însă preciza un sistem noradrenalino-secretor specific cu reglare proprie. Acești centri se integrează în ansamblul neuronilor vegetativi ortosimpatici ai hipotalamusului, nu numai anatomic, ci și funcțional; descărcarea secretorie medulo-suprarenală acompaniază întotdeauna o creștere a tonusului vegetativ orto-simpatic și hormonul (adrenalină și accesoriu, noradrenalină) întărind și prelungind, pe cale umerală, descărcările nervoase adrenergice. Deci factorii de punere în joc a secreției medulo-suprarenale vor fi acei care produc o activare a tonusului nervos ortosimpatic. Intensificarea se-

creșterii de hormoni medulo-suprarenali va avea loc atunci când organismul trebuie să facă față unei perturbări în homeostazia sa: circulatorii (hipotensiune hemoragică, colaps cardiovascular și toate stările de șoc), umorale (hipoglicemie), termice (lupta contra frigului) etc., în general toate stările de "stress", care se acompaniază de o hipertonie simpatică și de intensificarea adrenalino-secretorie.

Corticosuprarenala

Spre deosebire de medulosuprarenală, este indispensabilă pentru viață; după suprarenalectomie bilaterală moartea survine în câteva zile. Porțiunea corticală a suprarenalei este de origine embrionară mezodermică, comună cu gonadele și rinichii și constituie cea mai mare parte din volumul total al glandei. Histologic, este alcătuită din trei zone distincte; de la exterior spre interior: - zona glomerulară, subțire, cu celule mici, secretorii; - zona fasciculată, întinsă cu cordeane paralele formate din celule bogate în lipide; - zona reticulară, cu celule mai compacte, de dimensiuni mai mari, mai sărace în lipide. Celulele corticalei suprarenale au un conținut bogat în lipide (colesterol și steroizi) și în acid ascorbic (de 300-400 ori mai mult decât în plasmă), față de care, pe secțiuni histologice sau prin dozări, se poate aprecia activitatea secretorie. Tesutul cortical prezintă o mare capacitate regenerativă. După hipofizectomie se atrofiază aproape în totalitate zonele fasciculată și reticulară, fără a fi influențată structura zonei glomerulare, ceea ce denotă interrelațiile hipofizei exclusiv cu primele două zone.

Hormonii corticosuprarenali

Încercările de a menține în viață animale suprarenalectomizate cu extrase de corticală suprarenală, reușesc abia după 1936, când s-a precizat caracterul liposolubil, sterolic al hormonilor. Primul hormon, cortizonul, a fost izolat în 1943. În prezent, se cunosc 43 compuși, din care numai un număr redus, de șapte, prezintă activități biologice caracteristice corticosuprarenalei.

Pentru corticosteroizi este caracteristic: numărul de 21 atomi de carbon în moleculă; o grupare ceto-sau oxo- în poziția 3; doi carboni (C_{20} și C_{21}) fixați în poziția C_{17} , formând structura hidroxietonică cu puternice proprietăți reducătoare. Diferențiale

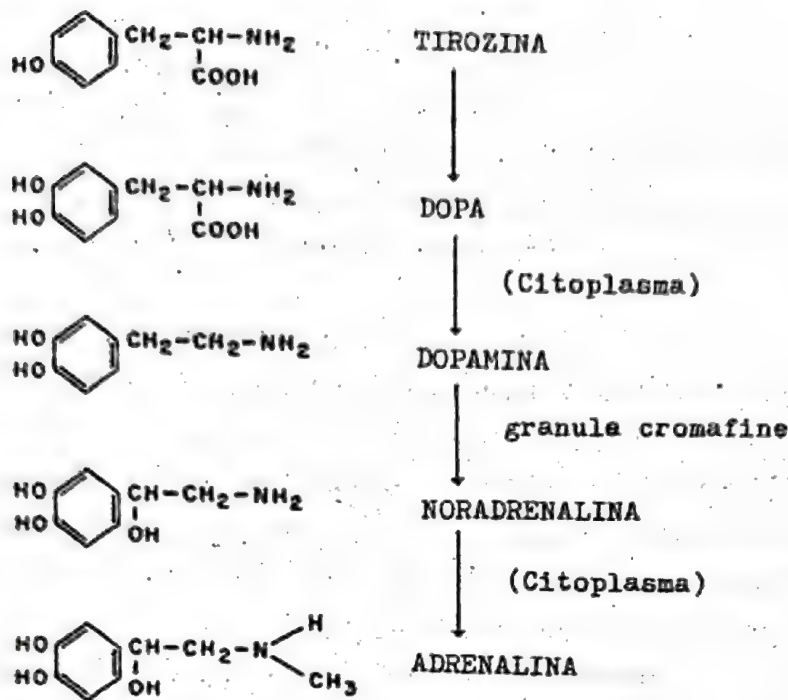
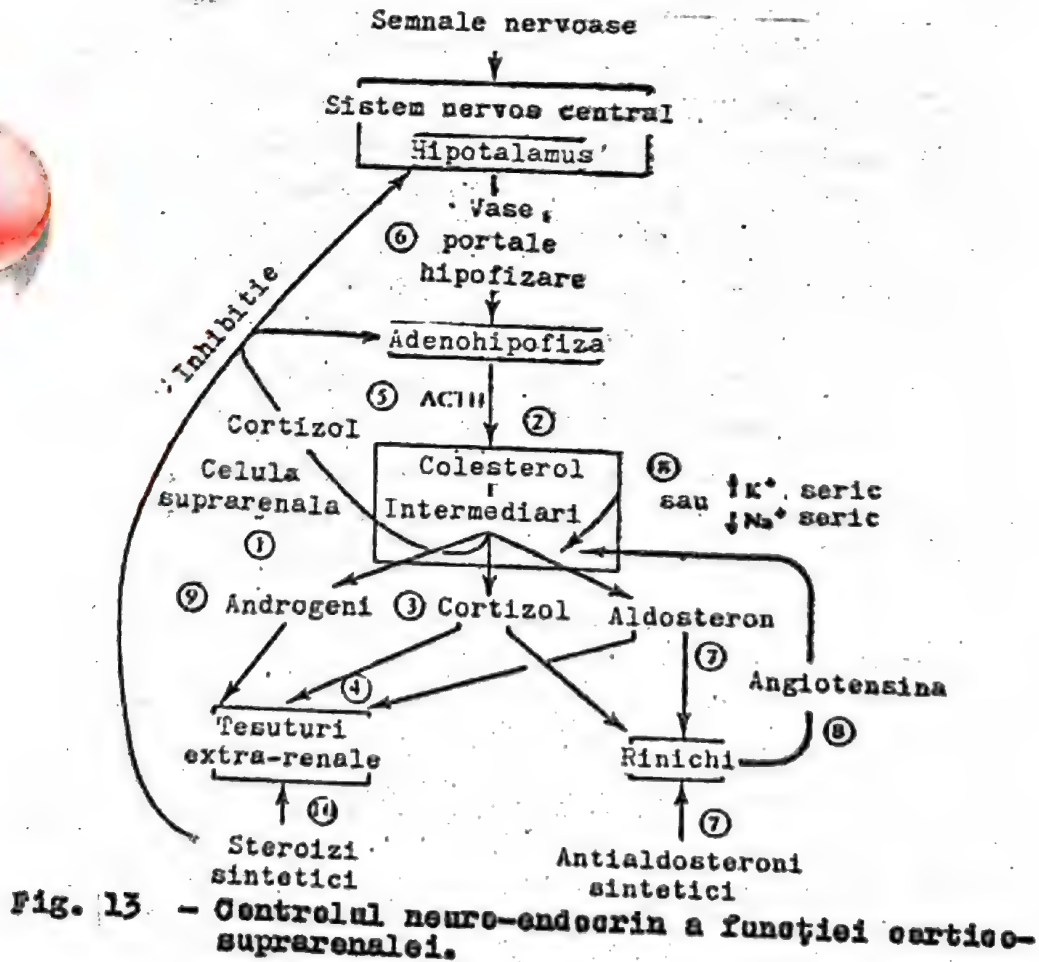


Fig. 12 - Sinteza de catecolamine



între corticosteroizi sînt date, în principiu, de substituirea O sau OH în pozițiile C_{17} , C_{11} .

Biosinteza lor se face din acetat (Acetil-CoA), pe calea colesterol \longrightarrow pregnenolon \longrightarrow progesteron; în structura chimică este caracteristic inelul ciclo-pentanoperhidrofenantrenic redus.

Clasificarea lor se face mai puțin după criterii chimice, cît mai ales după efectele biologice (Albright). Hormonii corticalei suprarenale aparțin la trei grupe distincte:

Hormonii mineralocorticoizi, din care fac parte - aldosteron și de asemenea dezoxicorticosteron (cortexon) și corticosteron. Etapele terminale ale sintezei lor se fac în zona glomerulară (6,10-12,20 mg/24 ore).

Hormonii glucocorticoizi (sau steroizi protido-glucidici), din care fac parte - cortizol (hidrocortizon) și cortizon. Sînt secretați preponderent în zonele fasciculată și reticulară (20 mg/24 ore).

Steroizii sexuali; sînt în special 17 cetosteroizi, ca sulfat de dehidroepiandrosteron, 11-beta hidroxianandrosteron - dion adrenosteron. La om, eliminarea 17-cetosteroizilor suprarenalieni corespunde la 5-10 mg/24 ore, (2/3 din 17-cetosteroizii totali; 1/3 fiind de origine testiculară).

În cortexul suprarenal se găsesc de asemenea estrogeni și progesteron, care este la originea biosintezei altor hormoni.

1. Mineralocorticoizi. Aldosteronul este hormonul principal; cortexonul care este utilizat în terapeutică, deoarece este obținut prin sinteză, posedă aceeași activitate biologică, dar pentru doze de 50-100 ori mai mari. În general, chimic, se caracterizează prin lipsa din moleculă a grupării ceto- sau hidroxi- în poziția C_{11} , din care cauză se mai denumesc 11 dezoxicorticoizi (DOC). Aldosteronul, deoarece are un oxigen în poziția C_{11} nu ar trebui inclus în acest grup; dar gruparea aldehydică în C_{13} , prin care se diferențiază de corticosteron, îl înzestrează cu proprietăți mineralocorticoide. Secreția de aldosteron acoperă 95 % din activitatea mineralocorticoidă, restul fiind acoperită de dezoxicorticosteron cu efect de trei ori mai redus și secretat în can-

tități mici, și de corticosteron, care are și efecte glicocorticoide. Mineralocorticoidii, în special aldosteronul, reprezintă cortico-hormonii care mențin viața după suprarenalectomie, împiedicând efectele nocive produse de lipsa suprarenalei; pierderea pe cale renală de sodiu și apă, cu reducerea accentuată a lichidului extracelular; hemoconcentrație și diminuarea consecutivă a debitului cardiac.

Aldosteronul este considerat ca un hormon al retenției sodate; favorizează la nivelul tubului distal reabsorbția ^a 15-20 % din sodiul care nu a fost reabsorbit la nivelul tubului proximal. Acționează de asemenea, în mai mică măsură, la nivelul glandelor salivare, glandelor sudorale și peretelui intestinal. Pe măsură ce ioni Na^+ sunt reabsorbiți, ioni K^+ și mai puțin ioni H^+ sunt excretați. Spre deosebire de deoxicorticosteron, aldosteronul nu are nici o acțiune asupra eliminării de apă și nici efect hipertensiv.

Biosinteza și catabolismul mineralocorticoidilor. Steroid 21-hidroxilaza și steroid-11- beta-hidroxilaza sunt repartizate în toate celulele corticosuprarenalei, în timp ce steroid-18 hidroxilaza nu există decât în zona glomerulară. Existența unei 21-hidroxilaze în glandele corticosuprarenale explică formarea a două serii de hormoni corticosteroizi în C_{21} având o funcție de alcool primar în poziția 21: hormonii fără hidroxil în poziția 17 (aldosteronul) și hormonii care au hidroxil în poziția 17 alfa (corticosteronul). La om, este dovedit că 18-hidroxicorticosteronul este precursorul major ; în patologie se descriu: - deficit de hidroxilare în C_{18} (Cost, Visser), - deficit de oxidare în C_{18} (Ulick, Royer), care provoacă creșterea precursorului.

Deoxicorticosteronul, dehidrocorticosteronul, dezoxaldosteronul sunt metaboliți suprarenali înzestrați cu activitate hormonală, dar ei nu pot fi considerați ca hormoni deoarece nu sunt secretați în circulația sanguină.

Durata mineralocorticoidilor este foarte scurtă, astfel concentrația lor plasmatică este slabă (10 $\mu\text{g/l}$ pentru corticosteron și 0,1 $\mu\text{g/l}$ pentru aldosteron). Catabolismul se efectuează mai ales în ficat, unde acești hormoni sunt transformați în derivați tetrahidrogenați și conjugați cu acidul glucuronic. După adminis-

trarea unei doze traseare de aldosteron, se poate recupera în urinale din 48 ore, 90 % din radioactivitate sub formă de : aldosteron liber (0,18 %), o formă conjugată, labilă a formei semiacetale de aldosteron (6-13 %) și 5 beta-3 alfa-OH-tetrahidroaldosteron (30-55 %), ce reprezintă catabolitul major și care este eliminat (30-60 $\mu\text{g}/24$ ore) sub formă de 3-mono-glucosiduronat.

La animalul decapsulat, administrarea de aldosteron modifică valcarea raportului Na^+/K^+ urinar; diminuează concentrația de sodiu, în timp ce crește pe aceea a potasiului în urini, fenomene constatate prin administrarea la animalul decapsulat de ^{24}Na și ^{42}K și urmărindu-se eliminarea lor urinară. Sub efectul aldosteronului, radioactivitatea urinară datorită ^{24}Na diminuează, în timp ce crește aceea datorită ^{42}K , iar raportul $^{24}\text{Na}/^{42}\text{K}$ diminuează, între anumite limite, proporțional cu logaritmul dozelor de aldosteron administrate. Deci, administrarea acestui hormon, în doze convenabile, poate restabili echilibrul hidro-electrolitic a animalelor decapsulate și să le asigure viața.

Această acțiune a aldosteronului se regăsește și la normal; în doze mari provoacă o retenție de sodiu cu ușoară creștere a natriemiei, creșterea volumului lichidelor extracelulare (hiperhidratare extra-celulară) și a sodiului schimbabil; din contra, debitul excreției renale de potasiu este anormal crescut.

Mecanismul de acțiune a aldosteronului, se exercită la nivelul rinichiului. Reabsorbția sodiului filtrat la nivelul glomerulului se realizează la două nivele: - în tubul proximal "reabsorbție" nereglabilă și care interesează aproximativ 85 % din cantitatea de sodiu filtrat; - în porțiunea largă a ramurei ascendente a anzei lui Henle și în tubul distal, reabsorbție adaptabilă la care participă în special aldosteronul. Localizarea acțiunii sale s-a făcut prin experiențe cu tehnica diurezei întrerupte. Crește debitul schimburilor Na^+ K^+ și eventual Na^+ H^+ ; este vorba de "transport activ" legat de metabolismul energetic celular. Acțiunea aldosteronului pe transporturile ionice active, în special a sodiului, s-a pus în evidență și la nivelul altor țesuturi; dar acțiunea sa extrarenală este de mică importanță și în condiții fiziologice, hormonul asigură echilibrul hidro-electrolitic a organismului, a ionilor de Na^+ și K^+ , la nivelul rinichiului și prin rinichi.

Reglarea secreției de mineralocorticoizi

Diferiți stimuli pot acționa asupra secreției de aldosteron; la om, efecte de stimulare se observă : - prin depleție sodică și invers; -prin stress emoțional sau traumatic. Concentrația de aldosteron crește la subiectul în ortostatism și diminuează în poziția culcat. Constricția venei cave inferioare, la diferite specii de animale, antrenează un hiperaldosteronism.

Acești stimuli care acționează asupra secreției de aldosteron pot pune în joc mai multe sisteme de reglare: sistemul renină-angiotensină, ACTH și reglarea centrală extrahipofizară.

Principala reglare este de origine renală și se efectuează prin sistemul renină-angiotensină. Renina este o enzimă proteolitică, secretată de celulele juxtaglomerulare ale peretelui arterolei aferente a glomerulului renal. Ea hidrolizează angiotensinogenul, care este o alfa-globulină serică, eliberând un decapeptid angiotensina I, care se transformă într-un octapeptid angiotensină II. Aceasta are o acțiune hipertensivă prin vasoconstricție arteriolară, care controlează eliminarea renală de sodiu, fie printr-o acțiune directă (diminuarea fluxului plasmatic renal), fie provocând secreția de aldosteron. Orice hipovolemie are drept consecință o diminuare a fluxului sanguin renal și declanșează secreția de renină; eliberarea de angiotensină II antrenează secreția de aldosteron. Restricția sodică provoacă de asemenea secreție de renină desigur prin intermediul hipovolemiei secundare; schimbările posturale modifică la fel secreția sa.

O altă parte a aparatului juxta-glomerular, macula densa, poate să intervină în eliberarea de renină, deoarece este sensibilă la concentrația intra-tubulară de sodiu (Vander și Miller).

Aldosteronul, provoacă retenția de sodiu la nivelul tubulilor renali și poate astfel să intervină asupra secreției de renină printr-un proces de retro-control.

Acțiunea potasiului asupra secreției de aldosteron pare să fie independentă de sistemul renină-angiotensină.

Alături de această reglare renală a secreției de aldosteron se consideră și o reglare centrală, care poate fi dependentă:

- fie de ACTH, care are o acțiune indirectă asupra biosintezei de aldosteron la nivelul unora din precursorii săi (ca 18-hi-

dezoxicorticosteronul); ACTH-ul nu joacă un rol esențial în sinteza de aldosteron deoarece se cunoaște că hipofizectomia reduce 90 % secreția corticosuprarenalei, dar numai 40 % secreția de aldosteron (Farrell și colab.);

- fie corespunde unui mecanism extra-hipofizar; hipersecreția de aldosteron la câinele nefrectomizat prin compresarea arterei carotide.

Glucocorticoizi sau steroizi protido-glucidici

Sînt de natură steroică. Se numesc glucocorticoizi deoarece produc hiperglicemie, nu însă pe seama glicogenului hepatic, ci a proteinelor prin procesul de gliconeogeneză. În structura chimică, prezența în moleculă a unui oxigen la C_{11} și a unui hidroxil la C_{17} face ca efectul mineral să fie redus. Sînt în mod esențial 11-oxisteroizi; cortizol numit și hidro cortizon (compus F), corticosteron (compus B) și derivații lor: cortizon (compus E) și 11-dehidrocorticosteron (compus A). Precursorii cum sînt: cortexonul (11-dezoxicorticosteron sau DOC) și 11-dezoxicortizol (compus S), sînt fără acțiune.

Hormonul cel mai activ este cortizolul urmat de cortizon, corticosteron, 11-dehidrocorticosteron (Dougherty și colab). Singura capabilă să facă sinteza de cortizol este corticosuprarenala și numai pătura internă (fasciculată și reticulată) posedă echipamentul enzimatic complet pentru această sinteză.

Secreția de cortizol este de 20 mg/24 ore la adult, la ambele sexe; la copil, secreția raportată la suprafața corporală, este aceeași, iar la bătrîn este ușor diminuată. Există un ritm circadian al secreției, dimineța (orele 7-10) fiind de 2-3 ori mai mare față de apusul după amiezii; rezultă variații importante ale cariolemiei.

Biosinteză și catabolismul glucocorticoizilor

Sinteză de cortizol se face plecînd de la colesterol, sintetizat de ficat și adus la corticosuprarenală, de sînge. Formarea glucocorticoizilor rezultă din acțiunea succesivă a unei dehidrogenaze specifice (3- α -dehidrogenaza) apoi trei hidroxilaze specifice a carbonilor 17, 21 și 11.

Toți steroizii sînt secretați în stare liberă de cortico-

suprarenală; cum sînt puțin solubili în apă, o foarte mică cantitate din ei se găsește liberă în plasmă, restul fiind legat la molecule proteice. Plasma conține 15 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ cortizol. Transportul cortizolului este asigurat electiv de o glucoproteină particulară din grupa alfa globulinelor, transcortina (corticosteroid-binding proteine), cărei concentrație plasmatică este de 30 $\text{mg}/1$. Capacitatea sa de fixare este însă limitată; dacă cortizolemia este crescută (mai mare de 30 μg de cortizol la 100 ml plasmă), fixarea surplusului se face de o manieră nespecifică pe serum-albumină. Cortizolul legat este biologic inactiv; transcortina se comportă deci ca un sistem de rezervă de hormon și joacă un rol fundamental în controlul intrării cortizolului în țesuturi și în ficat. Cortizolul are o afinitate pentru transcortină de 6 ori mai mare decît pentru serum-albumină; de asemenea corticosteronul poate fi captat de transportor în timp ce cortizolul conjugat (există 10 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ beta-glucuronid de tetrahidro-derivat de cortizol) nu se fixează. În urină nu se regăsește cortizol liber; cantitatea este de 0,5 % din cantitatea totală secretată de corticoadrenală. Înseamnă că legătura cortizolului cu transcortina este suficient de puternică pentru a se menține în cursul traversării singelui prin rinichi și că hormonul eliminat prin rinichi provine din cortizolul liber în plasmă. Mai mult de 90 % din cortizolul secretat de suprarenale se regăsește în urină dar după ce a fost transformat, la nivelul ficatului, în produși de degradare. Inactivarea metabolică a cortizolului implică trei mecanisme:

O reducere a nucleului A a moleculei printr-o hidrogenare pe dubla legătură în 4-5, apoi pe fracția ceto în 3; se formează tetrahidrocortizolul (cu 4 izomeri din care ultimul este hidroxilat în 3).

O transformare a lanțului lateral a tetrahidrocortizolului prin reducerea funcției ceto a carbonului 20 în alcool secundar. Acest derivat beta-hidrogenat de cortizol (sau hexahidrocortizol) este cortol (pot exista 2 izomeri).

Cele două tipuri de metaboliți (tetra și hexahidrogenați) sînt conjugate în ficat, fie cu acidul sulfuric, fie mai ales cu acidul glucuronic. Aceste conjugări se fac cu hidroxilul în poziția 3 și conferă moleculelor de steroizi o solubilitate în apa plasmei

care asigură transportul lor spre rinichi și eliminarea lor cu fluxul urinar.

Acțiunea hormonilor glucocorticoizi

Acțiunea cortizolului se exercită asupra marilor metabolisme celulare. Se disting două efecte primare.

Efectul pe metabolismul glucidic. Cortizolul favorizează neoglucogeneza și punerea în rezervă a glicogenului hepatic printr-un mecanism complex. Poate avea un efect direct asupra sintezei "de novo" a unui anumit număr de enzime, implicate în neoglucogeneză, ca glucozo-6-fosfataza; insulina se opune sintezei acestor enzime.

Cortizolul poate de asemenea să intervină la nivelul anumitor enzime care controlează catabolismul proteic, ca transaminaze, triptofanpirolaza. Dacă unii acizi-aminați indispensabili sunt degradați prea intens, biosinteza proteinelor se încetinește. Acizii-aminați care se integrează mai greu în sinteza proteică sunt catabolizați preferențial. Cataboliții care provin din acizii-aminați gluco-formatori sunt folosiți pentru neoglucogeneză (acid piruvic, proprionil-CoA, etc.). Pe de altă parte, s-a demonstrat că hormonul provoacă o diminuare a consumului periferic de glucoză, ceea ce antrenează o hiperglicemie și o creștere a glicogenului hepatic.

Fatigabilitatea din insuficiența renală este atagată la absența de cortizol (și nu de mineralocorticoizi), fiind secundară tulburărilor în metabolism glucidic.

Efectul pe metabolismul proteic. Cortizolul crește catabolismul azotat. Intensificând dezaminarea duce la creșterea producției de amoniac, care fiind toxic, va trebui să fie eliminat după transformarea sa în uree; cortizolul mărește de asemenea activitatea enzimelor de ureogeneză și rezultă creșterea eliminării de azot urinar sub formă de uree.

Nu toate țesuturile oferă o sensibilitate identică la acțiunea catabolizantă a glucocorticoizilor; cele mai sensibile sunt: țesutul limfoid, timusul, materia proteică osoasă, mușchiul. Sub acțiunea cortizolului sau cortizonului, mai ales dacă sunt administrați în doze crescute timp îndelungat, se constată:

- o aplazie a țesutului limfoid cu diminuarea gama-globulinelor plasmatică; respectiv diminuarea rezistenței la infecții și a reactivității organismului la substanțele la care era în prealabil sensibil; - o alterare a tramei osoase cu osteoporoză; - un bilanț azotat negativ, dacă alimentația nu conține proteine suficiente.

Alte acțiuni ale cortizolului sînt secundare:

Efectul pe metabolismul apei și electroliților. Acțiunea pe retenția sodată este slabă. Cortizonul posedă o activitate diuretică deoarece crește fluxul plasmatic renal, filtrarea glomerulară și inhibă reabsorbția de apă la nivelul tubului distal.

Efectul pe metabolismul lipidic. Sub acțiunea cortizolului se notează o mobilizare a lipidelor și mai ales redistribuirea lor, în special la om, după o localizare preferențială la nivelul feței, gîtului și trunchiului.

Reglarea secreției de glucocorticoizi. Depinde de hipofiză, a cărei lob anterior secretă o stimulină specifică, corticotropină sau ACTH (adrenal corticotrophic hormone), a cărei acțiune trofică și secretorie se exercită electiv pe zona fasciculată, adică pe porțiunea din glanda corticală care secretă hormoni glucocorticoizi. Este vorba de un clasic mecanism de retrocontrol, care pune în joc ACTH și eventual CRF; dacă cortizolemia coboară, eliberarea hipofizară de ACTH crește și această hipersecreție de stimulină este secundar frînată prin creșterea cortizolemiei, pe care o declanșează.

Dacă cortico-suprarenala este incapabilă să sintetizeze cortizol (în caz de deficit în hidroxilaze sau în caz de inhibiție a 11-beta-hidroxilazei cu metopiron), secreția de ACTH se menține la nivel ridicat și crește net sinteza de precursori ai cortizolului și androgenilor suprarenali. Corticosteroizii de sinteză (ca dexametason) au de asemenea un efect frenator pe hipofiză. Mecanismul de acțiune a ACTH este complex; probabil intervine în formarea de AMP ciclic (adenozin-3',5'-monofosfat). ACTH stimulează biosinteza hormonilor corticosteroizi plecînd de la colesterol, mai ales la nivelul primei etape metabolice cuprinsă între colesterol și pregnenolon. In vitro, AMP acționează la fel ca ACTH, posedînd aceleași efecte asupra sintezei steroidiene.

ACTH acționează formind AMP_c pentru a sintetiza o proteină labilă care activează transportul colesterolului în celulă și îl transformă în 20-alfa-hidroxicorticosterol. După extirparea și transplantarea adenohipofizei în altă regiune a corpului, secreția de fond a ACTH continuă; aceasta crește însă pînă la 20 ori în condiții de stress.

Secreția glucocorticoidilor este reglată prin mecanism neurosecretor hipotalamic. Influențe nervoase centrale asupra rinencefalului, solicitări psihice sau fizice, reacții ergotrope, determină secreția, în capilarele din zona eminenței mediane, a unui hormon polipeptidic; factorul de eliberare a corticotropinei (CRF) care, pe calea sistemului portal hipotalamo-hipofizar, ajunge în contact cu celulele secretoare de ACTH. Intervine și un mecanism de retrocontrol, creșterea glucocorticoidilor, sau a unui produs de metabolism apărut sub acțiunea lor, inhibă mecanismul central hipotalamo-adenohipofizar, pe cînd scăderea îl stimulează.

FIZIOLOGIA GONADELOR

Gonadele sînt glande mixte; avînd o funcție :

- exocrină - de gametogeneză
- endocrină - de secreție hormonală : - hormoni ovarieni
- hormoni testiculari

Încă din viața intrauterină sexul embrionului are un determinism genetic.

După naștere caracterele sexuale primare și secundare depind de secreția internă a gonadelor.

Gonadele femele

Funcția exocrină constă în totalitatea fenomenelor care au drept rezultat apariția în perioada de timp cuprinsă între pubertate și menopauză a procesului de ovulație periodică.

Funcția endocrină prin secrețiile hormonale ovarul contribuie la apariția și menținerea caracterelor sexuale primare și secundare.

Date morfologice

În număr de două, ovarele se găsesc în cavitatea pelvină, avînd forma unui ovoid cu o față superioară și una inferioară o margine anterioară și una posterioară cu extremitate internă și una externă. Între 15-30 ani lungime medie este de 3 cm, lățimea 2 cm, grosimea 1 cm. După 50 ani dimensiunile scad pînă la 50 %.

Ovarele se formează în primele opt săptămîni a vieții embrionare, în regiunea lombară în dreapta și în stînga inserției mezenterului, înăuntrul corpului Wolf ; apare glanda genitală, care este formată din țesut mezenchimatos și din epiteliu ectodermic pluristratificat.

În același timp apare înaintea ariei embrionare din endodermul extraembrionar o mică formațiune genitală. De la această formațiune pleacă o serie de celule spre glanda genitală, aceste celule au fost denumite gescite. Gescitele acționează asupra epitelului

celomic și asupra țesutului mezenchimatos a glandelor genitale printr-un fenomen de inducție; astfel epiteliul celomic se transformă în epiteliu germinativ. În săptămîna a 8-a apare o primă proliferare a epitelului germinativ în interiorul țesutului mezenchimatos, sub formă de cordeane sexuale.

În situația cînd embrionul are genesomi X și Y, din aceste cordeane înnăștere tubii seminiferi, glanda va fi testicol.

În situația în care embrionul are genesomi XX aceste cordeane se atrofiază și sînt prinse în zona medulară a gonadelor. Gonada va fi ovarul (din aceste cordeane se pot dezvolta uneori la femeia adultă tumori ovarieni cu structură masculină numite seminame). Apare acum a doua proliferare a epitelului germinativ în țesutul mezenchimatos, sub formă de cordeane sexuale secundare. Din fragmentarea acestor cordeane rezultă foliculii ovarieni primordiali.

În săptămîna a 8-a celulele sexuale primitive sînt împrăștiate în parenchimul ovarian. În săptămîna a 12-a celulele sexuale primitive se divid prin procesul de mitoză. Din aceste diviziuni rezultă ovogenii. Celulele din jurul unei ovogenii capătă structura celulelor foliculare. În săptămîna a 12-a ovogeniile se divid meiotic pînă în stadiul de profază a meiozei. Astfel rezultă celule cu 23 cromozomi. Celulele foliculare formează un strat unicelular în jurul fiecărui ovocit. Acesta este foliculul primordial.

Morfologie microscopică

Ovarul este acoperit de un epiteliu format din celule celomice.

Sub ele se găsesc un strat de celule dens și putine fibre colagene. Aceasta este zona corticală. În mijloc este țesut conjunctiv lax care constituie zona medulară.

Zona corticală - țesutul conjunctiv din zona corticală are proprietatea de a se diferenția și a se dediferenția. În acest țesut conjunctiv se găsesc foliculii ovarieni formați în perioada embrionară în număr de aproximativ 200.000 pentru fiecare ovar.

Foliculii ovarieni au capacitatea de a evalua și învelui. Capacitatea diferită de evoluție ne obligă de a distinge două categorii de foliculi : ordinari și privilegiați.

Evoluția foliculului. Foliculul ordinar este capabil să evalueze de la stadiul de folicul primordial la cel de folicul primar și apoi la cel de folicul cavitar. Foliculii ordinari evaluează începând din perioada fetală până la vârsta de 50 ani. Foliculii ordinari evaluează mai mulți în aceeași perioadă de timp.

Foliculul primordial are la exterior o teacă de țesut conjunctiv puțin diferențiat sub care este un strat de celule turtite (celule foliculare și la mijloc ovocitul cu un diametru de 50 microni.

Foliculul primar are în afară de teaca externă formată din țesut conjunctiv diferențiat, ovocitul care este excentric și are 100 microni fiind înconjurat de celulele foliculare care devin poliedrice.

Foliculul cavitar are teacă externă, internă (țesut glandular) apoi membrana granuloasă formată din celule foliculare. La mijloc este o cavitate formată din lichid folicular. Ovocitul are 150 microni este excentric și este înconjurat de celule foliculare.

Foliculii ovarieni ajunși în diferite stadii pot învelui prin transformare grăsoasă, celulele foliculare prin cremateliză, teaca internă prin diferențiere în țesut conjunctiv. Foliculii privilegiați evaluează într-o perioadă de timp de 14 zile, trecând prin stadiul de folicul primordial primar, cavitar și matur. Foliculii privilegiați evaluează între 15-50 ani. De obicei un singur folicul privilegiat evaluează în cursul unei luni.

Foliculul privilegiat ajunge în stadiul matur, se rupe și elimină un ovocit. Foliculul privilegiat rupt se transformă în corp pregestativ care și el are o evoluție de 14 zile.

Foliculul privilegiat matur are un diametru de 10 mm, premină pe suprafața ovarului. Este format din teaca externă, internă, membrana Blenkinschi, membrana granuloasă, lichidul folicular. Ovocitul are 200 μ este situat excentric și este înconjurat de celule foliculare, dispuse radial (cumulus preliger).

Cerpul pregestativ

După eliminarea ovulului din foliculul matur, acesta se transformă în corp pregestativ, vasele tecii interne perferează membrana Slanienchi și vascularizează bogat membrana granuleasă. Celulele membranei granulease își măresc volumul cam de 10 ori, se încarcă cu grăsime și un pigment galben luteinic. Membrana granuleasă capătă acum caracterele unei glande endocrine. După 14 zile corpul pregestativ intră în involuție. Până la vârsta de 50 ani teți foliculii ovarieni sunt consumați. După această vîrstă, vascularizația zonei corticale se reduce, dispar arterele spiralate.

Teaca internă a foliculilor ajunși în stadiu cavitat și teaca internă a corpului pregestativ secretă estradiol. Membrana granuleasă a corpului pregestativ secretă progesteron. Celulele de tip Leydig de la nivelul hilului ovarian, teaca interioară a foliculilor, ajunși în stadiul cavitat și teaca internă a corpului pregestativ secretă hormoni androgeni în cantitatea redusă.

Extirparea ovarelor - produce efecte diferite după vîrstă:

Castrarea prepubertară

La animalele impubere, castrarea oprește dezvoltarea organelor genitale: uterul, trompele și vaginul rămîn mici, rudimentare (țesut muscular slab dezvoltat, glande puține, epiteliul plat). Procesele ciclice caracteristice activității sexuale la femeie (modificările estrale) lipsesc. Glandele mamare sînt adesea complet atrofiate. Creșterea scheletului, după ovariectomie, este exagerată, în special la nivelul extremităților. La en agenezia și hipoplazia ovarelor influențează creșterea și dezvoltarea organelor genitale precum și caracterele sexuale secundare. Organele și funcțiile menstruale rămîn în stare infantilă. Menstruațiile lipsesc. Mamelele și mamelonul nu se dezvoltă. Părul din regiunea pubiană și axilară nu mai apare. Depunerea grăsimilor în regiunea șoldului și pieptului caracteristică sexului lipsește. Libidoul sexual poate lipsi sau este diminuat. Osificarea întîrzie, are loc o creștere exagerată a scheletului la extremități și modificări ale bazinului.

Castrarea postpubertară

Are efecte mai puțin importante.

La animale ea cauzează o atrofie moderată a organelor genitale asemănătoare cu cea din involuția senilă.

La animalul gravid castrarea făcută în primă parte a sarcinii duce la întreruperea ei. Castrarea în partea a II-a a sarcinii, atât la animalul de experiență cât și la femeia însărcinată, nu duce la întreruperea sarcinii și nici nu influențează secreția lactată. La femeia negravidă, castrarea produce fenomene asemănătoare cu cele din menopauză, dar mai accentuate; pielea se atrofiază și se încrețește; vaginul se atrofiază, lipsește ciclul endometrial, menstruațiile nu se mai produc.

Apar și tulburări de nutriție traduse prin îngrășarea excesivă și apar tulburări nervoase (iritabilitate, insomnie, nevroze) și tulburări vazomotorii: creșterea TA, palpitații, amețeli, valuri de căldură, accese de transpirații, amestecarea extremităților.

Grefele ovariene

Autotransplantarea ovarelor făcută la animalele castrate împiedică efectele castrării. Organele genitale își revin activitatea normală, ciclurile estrale reapar, instinctul sexual reapare. Transplantate la animale bătrâne, grefele de ovar, determină apariția instinctelor sexuale, creșterea mamelor și reapariția funcțiilor genitale.

Efectul grefelor durează câteva luni până la un an, după care mai târziu pe măsură ce grefenul degenerază. Aceleași efecte le prezintă și grefele ovariene la femei.

I. Funcția exocrină (ciclul ovarian)

Activitatea ciclică a ovarelor începe la pubertate și cuprinde formarea și expulzia periodică a ovulelor (ovulația). Această activitate ciclică a ovarului are loc prin hormonii săi asupra organelor sensibile la acțiunea lor și anume asupra mușchiului uterin și în special asupra endometriului, asupra trompelor, a colului uterin, asupra mucoasei vaginale. La naștere ovarele conțin până la 400.000 foliculi ovarieni; aceștia evoluează ciclic, dar nu ajung până la stadiul de folicul matur decât în timpul activi-

tății genitale a femeii, deci în perioada cuprinsă între pubertate și menopauză, acum ajung să se maturizeze doar un număr de 300-400 foliculi ovarieni. În această perioadă evoluează concomitent în fiecare lună mai mulți foliculi ovarieni dar numai unul din ei ajunge până în stadiu de folicul matur și elimină un ovocit capabil să fie fecundat. Sub acțiunea FSH un folicul ovarian privilegiat, evoluează timp de 14 zile și ajunge în stadiu de folicul matur care sub acțiunea LH se rupe și elimină un ovul, (fenomene de ovulație). În cursul acestei perioade de 14 zile numită perioadă foliculinică celulele foliculilor ovarieni secretă hormoni estrogeni. După punerea în libertate a ovulului, foliculul rupt sub acțiunea LH, se transformă în corp pregestativ, care evoluează și el timp de 14 zile - aceasta este faza luteinică a ciclului ovarian, în care secreția de estrogeni continuă a se produce și în care apare și secreția de progesteron; sînt secreții hormonale care pregătesc mucoasa uterină în vederea nidării și dezvoltării oului nidat. Dacă nu s-a produs concepția, corpul pregestativ intră în involuție și apare menstruația. După aceste 28 zile începe un nou ciclu. Ciclurile acestea cu durată de 4 săptămîni încetează în cazul cînd ovulul este fecundat. În cazul evoluției unei sarcini (timp de 40 de săptămîni) și în cursul alăptării (timp de 40 săptămîni), funcția exocrină a ovarului este absentă. În cursul alăptării pot fi și excepții.

Fecundarea

Face parte din fenomenul de reproducere, și este o proprietate fundamentală a organismelor vii, care se realizează la om prin întrunirea și contopirea celor două celule sexuale mature: ovulul și spermatozeidul.

La păsări și mamifere fecundarea se face în interiorul organelor genitale femele (este o fecundare internă).

Fecundarea ovulului la om are loc în 1/3 externă a trompei.

Actul prin care partea terminală a aparatului genital mascul, organul vector de spermatozoizi (penisul), intră în contact cu organul de recepție feminin (vaginul) este copulația..

Condiția necesară copulării la mascul este funcționarea

organelor erectile. Excitarea maximă a glandului de către pliurile canalului vaginal produce reflexul de ejaculare a spermatozoizilor. În timpul coitului, cliterisul (organul erectil femeii) se umple cu sânge. Cliterisul se aplică pe fața dorsală a penisului, iar bulbul vaginului comprimat prin contracțiile ritmice ale mușchilor constrictor al vulvei, mișcă și orificiul vulvar și asigură un contact intim cu organul mascul. Astfel se pot produce senzații voluptuoase și la femeie, fără ca acestea să fie indispensabile fecundării. Astfel s-au putut fecunda femei în timpul anesteziei, în stare de ebrietate și prin simpla introducere cu seringă a spermei în cavitatea uterină.

În timpul orgasmului care este produs datorită hiperexcitării a hipofizei posterioare are loc contracția trempelor, uterul își schimbă poziția este proiectat în jos, celul uterin se dilată, ceea ce poate asigura proiectarea directă a spermei în uter. Ea se face în acest sens în 3 minute, iar în lipsa orgasmului abia după o oră. Spermatozoizii depuși în vagin pot pătrunde în uter cu ajutorul mișcărilor proprii.

În general în organele genitale femele spermatozoizii păstrează motilitatea și puterea fertilizantă, mult mai puțin timp decât în organele genitale masculine. Vitalitatea spermatozoizilor se păstrează mai bine în uter (24-48 ore) decât în vagin (6s'). Puterea fertilizantă a spermei depinde de : maturitatea spermatozoizilor, de motilitate, de număr.

În lichidul seminal se află și hialuronidază, care înlesnește fertilizarea ovulului, prin dizolvarea depozitului de mucus cervical cât și a straturilor exterioare ale ovulului. Spermatozoizii atât cei obținuți de la ejaculări succesive (deci cei imaturi), cât și cei de la o perioadă de abținere (senescență) au putere fertilizantă mică.

II. Funcția endocrină

A fost presupusă în urma efectelor castrării. O dovadă experimentală a adus-o Arnold Berthold (1849), care prin transplantare de testicule la oiașii obține conservarea caracterelor sexuale secundare (creșterea, penajul, combativitatea). Brown-Sequard în 1889 prepară primele extracte testiculare, pe care și le injecta

tează, observând efecte dinamogene și de corectare a impotenței senile.

În 1906 Nevin și Ouel, demonstrează dubla funcție a gonadelor: eliberarea gametilor și endocrină (de sinteză și secreție hormonală) și atribuie funcția endocrină la mascul glandei interstițiale, iar la femei corpul galben. Abia după ce în 1917 Steward și Papanicelau, au demonstrat modificările caracteristice ale celulelor vaginale în cursul estrului, s-a putut izola din lichidul folicular, un hormon care determină modificările caracteristice rutului (Courrier, Olen și Daisy, 1923) și s-a putut produce estrul la animale castrate.

Hormonul folicular cristalizat a fost obținut de Daisy, în 1929. Androsteronul a fost izolat în urina masculului adult de către Butenaid în 1931. Efectele hormonilor sexuali constau în dezvoltarea caracterelor sexuale primare și secundare.

Caracterele sexuale primare sînt date de dezvoltarea ovarelor, uterului și vaginului și respectiv testiculului și penisului. Cele secundare sînt reprezentate de forma corpului, pilozitate, glande mamare, comportament psihic, timbrul vocii etc.

Hormonii ovarieni

Ciclul hormonal se suprapune ciclului ovarian exocrin. Sub acțiunea FSH, foliculii ordinari și foliculul privilegiat, care evoluează și care au ajuns în stadiul cavitat, secretă estradiol. Ciclul ovarian endocrin condiționează la rîndul său ciclul hipotalamic. Cînd estradiolul ajunge la o anumită valoare (la jumătatea ciclului), frînează secreția primului hormon hipotalamic (FSH) și stimulează secreția celui de al doilea hormon hipotalamic (LH). Deci are loc un mecanism de feed-back negativ pentru FSH și un mecanism de feed-back pozitiv pentru LH.

Cînd progesteronul ajunge la o anumită valoare, către sfîrșitul ciclului, este frînată și secreția de LH. Astfel fiind inhibată secreția celor doi hormoni ovarieni (a estrogenilor și a progesteronului), mucoasa uterină este astfel lipsită de suportul său hormonal și apare distrugerea stratului funcțional al endometriului cu pierderea unei cantități de sînge (menstruația).

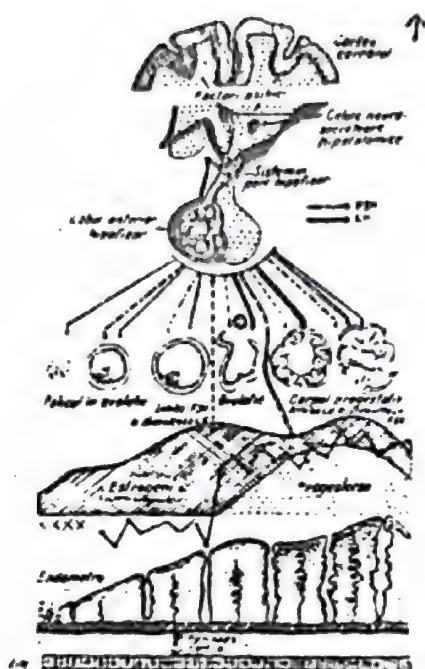


Fig. 14 - Funcții ciclice

1. Estradiolul

Este secretat de teaca internă a foliculilor ovarieni ajunși în stadiul cavitar și de teaca internă a corpului pregestativ, iar în cantitate mai redusă și de către corticesuprarenală și testicul.

Face parte din grupa steroizilor, are un nucleu ciclopentoperhidrofenantren.

Sinteza naturală a estrogenilor se face plecând de la celesterol, pregnenolon, progesteron, hidroxiprogesteron, androsteron, estrenă estradiol. De la androsteron se poate ajunge la testosteron și de la aceasta la estradiol.

Substanțele estrogenice determină dezvoltarea sistemului reproductiv feminin prin proliferarea elementelor celulare constitutive, influențând favorabil osteogeneza, retenția de Ca și P, stimulează înmulțirea osteoblastelor.

Substanțele estrogenice sensibilizează musculatura uterină la acțiunea ocitecinei și au acțiune hipotensivă prin vasodilatația arterială. Estradiolul se dezoază în U.I. (1 mg = 10.000 U.I.). Până la pubertate sunt secrete în cantitate redusă. Între pubertate și menopauză secreția este mai mare și are un caracter ciclic atingând vârfurile de până la 100 gama în urina din 24 ore.

Forme de utilizare a estradiolului

Se realizează la nivelul receptorilor (sistemul reproductiv feminin). Estradiolul prin oxidare se transformă în estronă; această reacție este reversibilă. Estronă are o activitate estrogenică mult mai mică față de estradiol (până la 100 de ori). Estronă în prezența progesteronului se transformă în estriol; această reacție este ireversibilă. Estriolul are o activitate estrogenică până la 100 de ori mai mică decât estronă. Timpul de înjumătățire a estradiolului este de 6 minute. În sânge estrogenii sunt fixați o parte pe proteine și o parte pe hematii.

Metabolismul de inactivare se face la nivelul ficatului, produsele care rezultă sunt conjugate cu acidul glicuronic și sulfuric și eliminate sub formă de glicuronidați și sulfconjugati, substanțe care nu mai au nici o activitate estrogenică. Estronă inactivată la nivelul ficatului duce la formarea corpiilor oxidați, care sunt lipsiți de activitate estrogenică dar care stimulează hipofiza pentru secreție de I.H. O parte din estrogeni se elimină prin urină, iar o parte prin bilă reabsorbându-se la ficat unde se inactivează (circuitul enterohepatic al estrogenilor). Feminizarea din insuficiența hepatică este datorită lipsei de metabolizare și de inactivare a estrogenilor la ficat.

Acțiunea biologică a estrogenilor constă în dezvoltarea uterului și a organelor sexuale anexe, precum și în dezvoltarea și pigmentarea glandelor mamare la pubertate (telarha).

Estrogenii stimulează la pubertate dezvoltarea labiilor mici, a glandelor lui Bartolin, creșterea vascularizației vulvei și vaginului.

Estrogenii determină febra tipică a scheletului feminin, precum și repartizarea mai abundentă și caracteristică a grăsimii.

Asupra uterului determină dezvoltarea musculaturii și declanșează faza proliferativă a mucoasei uterine cu hipertrofia glandelor și creșterea irigației mucoasei.

Modificări similare apar și la mucoasa trompelor și a vaginului. Endometrul pînă la ovulație este în faza proliferativă. Estrogenii măresc sensibilitatea musculaturii uterine la acțiunea excitatorie a ocitecinei. Concentrația preovulatorie a estrogenilor crește secreția de mucus a glandelor cervicale scăzîndu-i teditată și vîscozitatea (favorizînd astfel trecerea spermatozoizilor prin canalul cervical în cavitatea uterină și de aici în trompe dînd astfel posibilitatea de a se uni cu celula sexuală femelă (ovocitul) și de a se produce fecundația.

În perioada preovulatorie datorită creșterii cantității de estrogeni, dacă luăm o picătură din glera cervicală și o punem pe o lamă, aceasta va cristaliza sub formă de frunză de ferigă. Aceasta este un semn foarte important în clinică și arată prezența ovulației.

Datorită estrogenilor celulele epiteliului vaginal se încarcă cu glicogen, devin turgescențe, acidefile și cu nucleul picnotic. Acest efect al estrogenilor asupra mucoasei vaginale este foarte caracteristic și în clinică se cercetează fratîul ocithermal vaginal.

Pilezitatea pubiană și axilară ea și dezvoltarea cliterisului și a labiilor mari este stimulată de hormonii androgeni (care au proveniență corticesuprarenală și ovariană). Estrogenii au acțiune anabolizantă, dar ea este mai slabă decît a androgenilor. Ei determină retenție de sodiu și apă.

Acțiunea estrogenilor la nivel tisular este de stimulare a sintezei de mARN care induce formarea de proteine specifice.

2. Hormonii pregestativi sau gestageni în principal sînt reprezentați de către pregesteron care este secretat de către membrana granuleasă a corpului galben (a corpului pregestativ), iar în cantitate mai redusă și de către corticesuprarenală. Sinteza naturală se face plecînd de la colesterol-pregnenolen-pregesteron. Pînă la pubertate se secretă o cantitate foarte mică de pregesteron de către membrana granuleasă a foliculilor ajunși în stadiul savor.

Producția și secreția crește în partea a II-a a ciclului. În 24 ore se secretă între 5-20 mg progesteron. În sânge este fixat pe o proteină. Timpul de înjumătățire este 6-10 minute.

Metabolismul progesteronului are loc la nivelul receptorilor (a sistemului productiv feminin), unde se transformă în pregnandiol. La nivelul ficatului pregnandiolul este conjugat cu acidul glicuronic și rezultă glicuronidatul de pregnandiol care se elimină prin urină.

În primele două săptămâni ale ciclului se elimină prin urină 0,3-0,5 mg pregnandiol, iar în ultimile două săptămâni între 1-5 mg pregnandiol în urina din 24 ore.

Progesteronul, împreună cu estrogenii a căror secreție continuă și în faza luteinică, acționează asupra mușchilor uterini, după ruptura foliculului ovarian, pentru a se trece din faza proliferativă în cea de secreție pregătind-se astfel pentru fixarea ovulului fecundat (fenomenul de nidare). Musculatura corpului uterin se relaxează, cea a celui uterin se contractă. Secreția glandelor cervicale se reduce. Progesteronul reduce receptivitatea uterină la estrogeni. Stimulează dezvoltarea glandelor mamare pe care le pregătește pentru secreția lăctată fără însă a se declanșa. Celulele epitelului vaginal în faza luteinică își pierd turgerul iar citoplasma capătă un aspect bazofil.

Progesteronul care din punct de vedere chimic este înrudit cu glicocorticoidii, în sinteza cărora reprezintă un produs intermediar și are efecte catabolice asupra metabolismului proteic. În timpul sarcinii mobilizează acizii aminați ai mamei pentru creșterea fătului.

Progesteronul activează respirația, accelerează pulsul și acționează asupra centrilor termoreglatori. Datorită acestui fapt a 2-a zi după ruperea foliculului, temperatura matinală crește cu 0,3-0,5°C față de valorile din faza foliculinică. Acest efect este de mare importanță pentru stabilirea datei ovulației.

Dacă nidarea nu a avut loc nu se mai secretă IH și nici progesteron astfel apare menstruația. Dacă nidarea a avut loc secreția de progesteron crește în paralel cu dezvoltarea sarcinii.

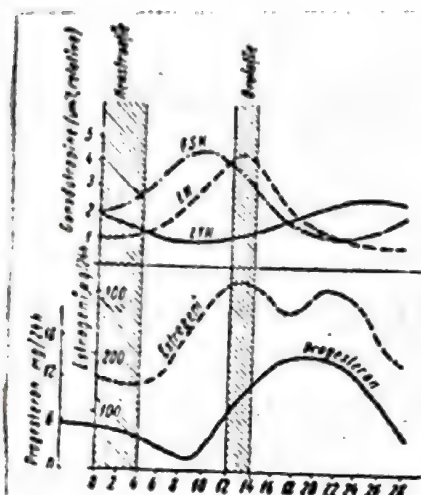


Fig. 15

Modificările ciclice în secreția ovariană și adenohipofizară a diferiților hormoni în ciclul sexual femeii. Valorile precise pentru nivelul secreției gonadotropinelor nu sînt stabilite, în special pentru LH (după Karlson).

Reglarea secreției de hormoni ovarieni

Ciclul ovarian și secreția de hormoni sexuali feminini este sub control hipotalam-hipofizar. Între hipofiză și gonade există relații funcționale foarte strînse. Astfel după castrare sau la menopauză crește foarte mult secreția de FSH. Invers prin administrarea unor doze mari de estrogeni se poate obține inhibiția gonadotropilor hipofizari (sterilizare temporară). Stimularea electrică a hipotalamusului la iepureaică declanșează ovulația, care la acest animal are loc la 12-18 ore după ceit, fiind precedată prin aferențe reflexe cu participare hipotalamică.

Maturarea primului folicul ovarian la pubertate este precedată în urma maturării hipotalamusului care inițiază secreția de factor eliberator de hormon folicule stimulant (FSH releasing factor). Secreția de către FSH hipofizar stimulează dezvoltarea foliculilor și producerea de estrogeni. Estrogenii prin acțiunea pozitivă hipotalam-hipofizară măresc secreția de LH în urma căreia foliculul se rupe și are loc expulzia ovocitului. După evoluție sub influența LH, foliculul se transformă în corp galben, care secretă estrogeni și progesteron. Astfel hormonii ovarieni exercită un efect de reglare inversă negativă asupra sistemului

hipotalame-hipofizar, ceea ce reduce mult secreția de FSH și de LH, astfel căm la 12 zile după ovulație corpul galben începe să involueze, scade consecutiv secreția de estrogeni și de progesteron și apare astfel menstruația.

Nivelul hormonal scăzut inițiază printr-un proces de reglare inversă pozitivă producerea de către hipofiză a FSH și astfel ciclul reîncepe.

Ciclul endometrial

Se desfășoară în paralel cu celelalte transformări endocrine de la femeie. El este alcătuit din trei faze : proliferativă, secretorie și de descuamatie (menstruație). De fapt acest ciclu începe cu faza menstruală.

Faza proliferativă (estrogenică)

După terminarea menstruației stratul superficial al endometriului a fost eliminat și nu a rămas decât stratul bazal. Sub influența estrogenilor are loc o refacere a stromei și a epitelului din fundurile de sac ale glandelor și ale criptelor endometriale. Acum apar numerease mîteze în celulele glandulare, care devin din ce în ce mai numerease. Glandele sînt la început simple și drepte cu un epiteliu cilindric care devine înalt. Nucleul acestor celule este situat la nivele diferite, ceea ce le dă un aspect pseudestratificat. Stimularea estrogenică determină în continuare alungirea glandelor care devin sinuase, îngreșarea endometriului și dezvoltarea sistemului vascular. Endometrul ajunge la 4-5 mm grosime. Această fază durează 14 zile.

Faza secretorie (pregestațională)

Este produsă de secreția simultană de estrogeni și de progesteron. Acum are loc creșterea în continuare a glandelor care se dilată și se înclăcesc. Celulele glandulare prezintă un puternic aspect de pseudestratificare - apare aspectul de dinți de ferestruu. Oarienul are aspect lax și citoplasma se observă greu, substanța fundamentală crește masiv, nucleii iau o poziție bazală iar deasupra lor celulele se încardă cu o cantitate mare de glicogen, glicoproteine și lipide, care pot fi observate atât în lumenul

glandular cît și în cavitatea uterină. Dezvoltarea sistemului vascular este deosebit de importantă, arteriolele mari spiralate avansează spre suprafață. Mucosa atinge, o grosime de 8-10 mm. Această fază durează 2 săptămîni.

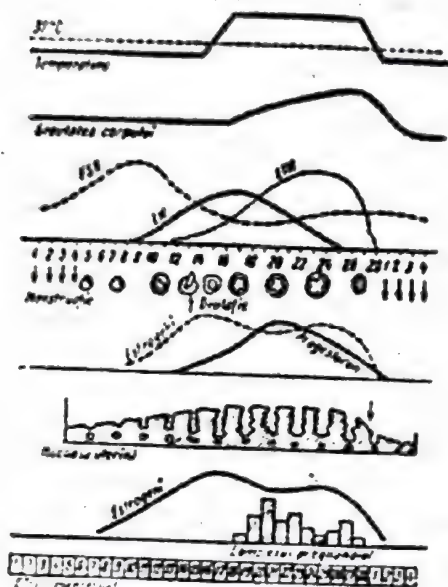


Fig. 16

Modificările endometrului ciclului menstrual în raport de secreția hormonilor gonadotropi hipofizari (din Ruch și Fulton).

Menstruația

Dacă oul nu s-a implantat în mucoasa uterină corpul galben menstrual involuează. Cu 2 zile înaintea menstruației are loc o scădere bruscă a secreției de estrogeni și de progesteron. Astfel grosimea endometrului scade la 60-65 % din valoarea avută, se produce un spasm al vaselor sinuoase care irigă mucoasa și astfel aceasta se necrozează are loc un proces de descuamare și eliminare prin flux menstrual a stratului funcțional al endometrului. În 48-36 ore endometrul descuamat se elimină prin contracții uterine împreună cu circa 40-50 ml sânge și tot atât lichid seros. Deci acum are loc o extravasare eritrocitară și o descuamare celulară care interesează stratul superficial (funcțional) al endometrului.

Normal sîngele menstrual nu coagulează din cauza activărilor fibrinelizei produși în endometru.

La om și primat care prezintă desouamarea endometrului cu fiecare menstruație, activitatea ciclică sexuală se numește ciclu menstrual. La animalele la care menstruația lipsește ciclul este denumit estral, estrul apreciindu-se ca ovulație (faza de "căldură") și este însoțit de modificări ale epiteliului vaginal.

Dezvoltarea produsului de concepție

După unirea spermatozoidului cu ovulul în 1/3 externă a trompei rezultă prima celulă a viiterului organism = oul (zigotul). De aici el migrează în cavitatea uterină, în timp de 3 zile. În cursul primelor 24 ore are loc prima diviziune, se formează primii 2 blastomeri, apoi celulele oului se înmulțesc în progresie geometrică, urmează stadiul de morulă. În ziua a 5-a celulele oului se împart în două grupe : un grup la exterior care formează un strat de înveliș și altul la interior care formează discul embrionar, între ele apare o cavitate plină cu lichid. Acesta este stadiul de blastulă. Apoi celulele discului embrionar formează 2 straturi ecto și endodermul - stadiul de gastrulă ; apoi apare al 3-lea strat, mezodermul ce se divide în două straturi - splanhnic și somatic.

Oul ajuns în cavitatea uterină rămîne liber 4 zile, după care celulele se formează membrana periferică a oului - trefoblastul - secreta un ferment ce duce la liza unei mici porțiuni din stratul funcțional al endometrului și astfel în 4-5 zile are loc implantarea (nidarea) oului.

După nidare stratul extern (trefoblastul) se numește corion, iar mucoasa uterină se numește deciduă.

Între zilele 16 și 42 de la ovulație are loc embriogeneza (etapa de formare a principalelor organe). Acum este perioada cea mai vulnerabilă a produsului de concepție (hipoxia, diferitele substanțe toxice, diversele îmbolnăviri) au repercusiuni dintre cele mai nefavorabile. Urmează apoi faza de dezvoltare fetală și la sfîrșitul celor 40 săptămîni de evoluție a sarcinii urmează nașterea.

Din punct de vedere hormonal ovarienul placentar secretă genadestrafina ovariană ce acționează asupra corpului galben de sarcină. Corpul pregestativ devine corp gestativ care secretă cantități apreciabile de pregesteron și estrogeni, hormoni care asigură dezvoltarea predusului de concepție și a uterului. Cantitățile crescute de genadestrafina ovarienă apar și în urină începând din săptămâna 2-3 după nădare, astfel urina de la femeia gravidă injectată în sacii limfatici a brescelului va determina declanșarea unei spermaterei - reacția Galli-Mainini care servește pentru precizarea diagnosticului precece de sarcină. Dacă se injectează urină la șoarecele infantil se declanșează maturarea felioulilor ovarieni - Testul Ascheim Zendek.

Pregesterenul și estrogenii cresc progresiv pe măsura evoluției sarcinei. Are loc și dezvoltare a glandelor mamare.

Nașterea. Care sînt factorii care duc la expulzia predusului de concepție din cavitatea uterină la sfîrșitul evoluției sarcinei, problema nu e deplin lămurită. Tetuși acum este vorba de modificare a raportului între cantitatea de pregesteron (care scade) și cea de estrogeni (care crește). În aceste condiții de predominanță a estrogenilor, fibra musculară uterină devine receptivă la acțiunea ocitecinei, cu apariția contracțiilor uterine ritmice și expulzia fătului. Creșterea ocitecinei în faza a 2-a a nașterii, poate fi explicată prin stimularea reflexă a neurohipofizei în timpul dilatării celului uterin și a trecerii fătului prin canalul vaginal.

Gonadele mascule

Glanda genitală are o funcție dublă :

- exocrină - secreție de spermatozoizi și
- endocrină - secreția de hormoni androgeni.

Testiculul provine din îngreșarea epiteliului celomic (epiteliul germinativ) ce se află între mezenter și mezonefros.

Testiculul este alcătuit dintr-un număr mare de canaliculi numiți tubi seminiferi căptușiți la adult de un epiteliu și formați din mai multe straturi de celule seminale (spermatogonii, spermatozoite, spermatide) din care iau naștere spermatozoizii. Între sper-

matogeneii se mai găsesc "celulele lui Sertoli care asigură nutriția celulelor seminale, iar în țesutul conjunctiv al glandei se găsesc celulele interstițiale ; ele sînt celule mari de origine mezenchimatească numite celule Leydig ce secretă testosteronul.

Spermatogeneza are loc în tubii seminiferi începînd cu al 12-lea an al vieții ca rezultat al stimulului gonadotropilor hipofizari și durează teată viața.

Spermatogeneza are loc în două faze :

- În prima fază, de pruliferare, are loc o înmulțire a spermatogeniilor prin diviziune mitotică.

- Faza a doua (de creștere) este caracterizată prin diviziune meiotică. În această fază din cei 46 de cromozomi caracteristici speciei umane (44 autosomi + 2 cromozomi sexuali - x, y) rezultă două feluri de spermatozoizi : spermatozoizi care conțin 22 autosomi + cromosomul sexual + și spermatozoizi care conțin 22 autosomi și spermatozoidul sexual y. La spermatozoizi în urma celor 2 tipuri de diviziuni rezultă 8 spermatozoizi teți cu putere fecundantă : din acestea 4 au genesenul x, iar 4 genesenul Y.

Timul necesar spermatogenezei este de 34 ore. Depozitați în epididim spermatozoizii își păstrează fertilitatea pînă la 42 de zile. Spermatogeneza este influențată de numeroși factori. Radiațiile ionizante și diversele substanțe toxice opresc spermatogeneza.

Dezvoltarea normală a spermatogenezei necesită o temperatură optimă, asigurată la om prin așezarea scrotală a testiculului, unde temperatura este cu 4° inferioară temperaturii centrale. Diversele experiențe au arătat că temperatura centrală intra-abdominală produce degenerescența tubilar. Mecanismul acestui efect nociv nu este elucidat. Neceserîrea testiculilor din abdomen în cursul dezvoltării se impune a fi corectată înainte de vîrsta de 8-9 ani.

Ischemia reduce spermatogeneza : ocuzia arterei testiculare pentru o eră inhibă ireversibil spermatogeneza.

Spermatogeneza este condiționată în cea mai mare măsură de integritatea funcțională a adenahipofizei, care prin FSH de-

termină spermatogeneza iar vitamina A și E o facilitează.

Fiecare spermatozoid este format din : cap, o piesă intermediară, corp și o coadă. Capul este oval, are 5 microni lungime și 2,5 lățime. Capul este format dintr-un nucleu mare acoperit cu un strat subțire de citoplasmă. În corpul spermatozoidului găsimu-se acizi timenucleici, nucleu-proteine, gliculine, baze, glicogen, fier, calciu și potasiu.

Piesa intermediară este formată din gât, și piesa de legătură. Gâtul este situat la partea posterioară a capului, are o lungime de 0,5 microni și are mobilitatea unei articulații. Piesa de legătură are o lungime de 5 microni, prin această piesă trece filamentul axial.

Coada are o lungime de 50 microni, o grosime de 1 micron este formată din filamentul axial, acoperit de o foliculă de citoplasmă până în apropierea vârfului. Filamentul axial la capătul terminal, se ramifică.

Migrarea spermatozoizilor

La nivelul sistemului reproductiv masculin spermatozoidii suferă două migrații :

a) tubii seminiferi, tubii drepti, canalul epididimar, canalul deferent, canalul ejaculator, veziculele seminale;

b) veziculele seminale, canalul ejaculator, uretra, treimea superioară a vaginului.

Migrarea spermatozoizilor este facilitată de morfologia acestor celule (mișcarea piesei intermediare și a cozii) și de către lichidul spermatic. Lichidul spermatic este secretat de către tubii seminiferi (celulele lui Sertoli), de epididim, prestată, de veziculele seminale.

Lichidul spermatic are o reacție alcalină (pH 7 - 8,5); conține proteine, glucide, calinesterază, hialuronidază Na, K, Ca.

Sperma finală este ejaculată în timpul coitului în vagin, într-o cantitate de 1,5 - 4 ml. Fiecare ml de spermă conține aproximativ 100.000.000 de spermatozoizi. Limita de fertilizare fiind de 20.000.000 spermatozoizi pe ml o picătură de spermă examinată la microscop (ocular la obiectiv 7) prezintă 50 spermatozoizi pe un

eimp.

Spermatozeizii suferă o a 3-a migrare la nivelul sistemului reproductiv feminin :

- treimea superioară a vaginului;
- cavitatea celului uterin ;
- cavitatea uterină ;
- lumenul tubular, și uneori
- excavația pelvină.



Fig. 17

O mică zonă de testicul uman. Se pot vedea un tub, câteva porțiuni ale altor tubi în secțiune transversală, și țesut intertubular.

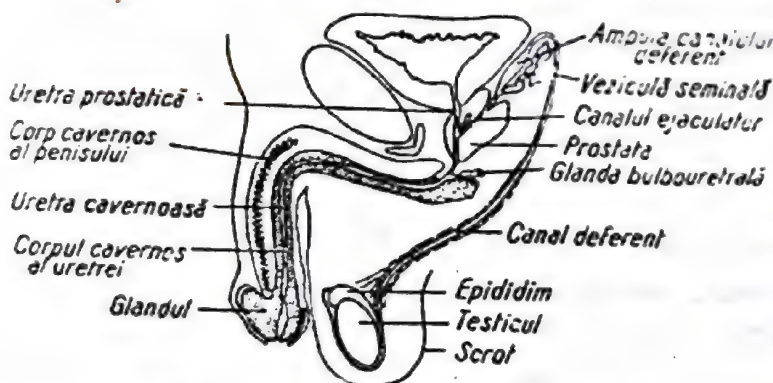


Fig. 18

Schema sistemului genital masculin (Modificată după Eberth)

Timpul necesar pentru această a 3-a migrare este de 1 oră.

Secreția glandelor cervicale, abundentă în momentul ovulației prezentînd o reacție alcalină, facilitează trecerea spermatozeizilor prin canalul cervical.

Secreția mucoasei uterine, a mucoasei tubulare și dinamica uterină facilitează migrarea spermatozeizilor.

Energia necesară migrării spermatozeizilor este dată de scindarea anaerobă a fructozei cu formarea de ADP din ATP.

În organism la un pH-metru spermatozeizii din sperma

ejaculată supraviețuiesc 24-48 ore iar la 4°C câteva zile, și la - 79°C pot supraviețui până la 2ani.

- Epididimul care are o lungime de 6 m este cel mai important loc de stocare a spermatozoizilor, datorită secreției sale, asigură motilitatea și puterea fertilizantă a spermatozoizilor, având o adevărată acțiune "spermatotrefică". Veziculele seminale secretă un lichid nutritiv și protector pentru spermatozoizi (conține, fructoză, acid ascorbic și acizi aminați) care reprezintă 6% din volumul lichidului spermatic, are reacție alcalină este de culoare galbenă, viscos și se varsă în uretră prestativă, și și conferă spermei mirosul caracteristic, are un pH de 6,4 reprezintă 26% din valoarea lichidului seminal. Conține cantități foarte mari de citrați și fosfați de calciu. Caracteristic pentru lichidul prestativ este prezența fosfatazei acide care la naștere se află în concentrație de 1,5 U pe gram de țesut prestativ, de 7 U în perioada adolescență și 500-2300 U la vîrsta adultă. Fosfataza acidă de la prestativ trece și în curentul circulator (unde se găsește 30/100 ml sînge), de aici se elimină pe cale renală.

În caz de cancer al prostatei, cu metastaze esecase și limfatice, concentrația de fosfatază acidă din sînge crește pînă la 50-100 U/100 ml. sînge. Hormonii testiculari stimulează atât proliferarea țesutului canceros prestativ cât și producția de fosfatază acidă. Iar castrarea determină regresia tumorii cât și producerea de fosfatază.

Sperma finală, lichid viscos de culoare alb gălbuie prezintă o reacție neutră sau slab alcalină, avînd un miros caracteristic. Ea conține apă în proporție de 90%, iar restul de 10% sînt substanțe solide din care 9% substanțe organice (proteine, lipide, glucide) și anorganice 1% (cea mai mare parte Ca și P, restul este Na, Fe și S).

Introducerea spermei în vagin implică erecția penisului și ejacularea lichidului seminal.

Ambele procese sînt de natură reflexă și pot fi declanșate chiar la un em spinal, la care centrul de erecție și de ejaculare sînt situați în mînușă lombosacrată, sînt separați de restul axului cerebrospinal.

Reflexul de erecție și ejaculare (reflexul coitului)

se produce prin excitarea mucoasei glandului care este bogată în papile nervease. Calea centripetă este reprezentat de către nervul dorsal al penisului un ram al nervului rușines. În condiții normale erecția este produsă sub influența excitațiilor sensitive și senzoriale (olfactive, vizuale, auditive, tactile), cât și prin stimuli corticali (emoție, frică, timiditate) care pot determina inhibiția erecției.

Astfel toate excitațiile periferice cât și stimulii centrali inclusiv cei corticali pun în joc centrul de erecție situat în măduva lombo-sacrată. De aici prin stimuli centrifugi se merg prin nervii erectari sau pelvini, care sînt de natură parasimpatică preveacă relaxarea arteriolelor din cazurile cavernease și spengiease și determină erecția datorită acumulării sîngelui la nivelul țesutului erectil. Această acumulare este favorizată și de compasiunea venei dorsale a penisului care se produce în acest timp.

Excitarea maximă a glandului, în timpul coitului, de către pliurile canalului vaginal cât și prin alte excitații periferice și centrale inclusiv cele de ordin psihic, preveacă reflexul de ejaculare. Calea eferentă pentru acest reflex sînt nervii simpatici, prin care stimulii descind spre tractul seminal și glandele anexe, determinînd contracția musculaturii din epididim, canalele deferente, veziculele seminale, cu descărcarea spermei în uretră, de unde este ejaculată prin contracțiile ritmice ale mușchilor bulbe și ischio-caverneși.

Căile eferente ale reflexelor de erecție și de ejaculare au fost precizate prin experiențele efectuate pe animale și observațiile anatomo-clinice făcute pe bolnavi. S-a observat că simpatetomia lomboasă bilaterală făcută sub nivelul lombari 2 sau secționarea nervilor presacrați, face să dispară reflexul ejaculării cu păstrarea erecției.

Secționarea nervilor sacrați sub nivelul primului segment sacrat, întrerupînd calea parasimpatică (nervii erectari), abolește erecția și produce anestezia relativă a penisului.

Excitarea electrică a nervilor r hipogastriici, făcută la

em în timpul intervențiilor chirurgicale determină ejacularea spermei. Ereția este influențată de vîrstă, diferite boli și de substanță chimice, inclusiv medicamentele.

Intensitatea și frecvența ei scade cu vîrsta, de asemenea în tabeș, diabet, intoxicații (cu plumb, oxid de carbon, neosalvarsan, mercur) cît și sub influența anafredisiacelor (bremură de sodiu, potasiu și amoniu). Din cauza ereției poate fi frecventă și prelungită (priepism) în diferite boli nervoase (scleroză în plăgi), mintale, și sub acțiunea afredisiacelor (ishimbina, epium, stricnină).

II. Secreția internă a testicuilor

Relul endocrin al testiculelor a fost cercetat experimental prin metoda ablației și a grefelor testiculare - precum și prin observarea efectelor produse de administrarea hormonilor testiculari.

Ablația testiculară (castrarea) lasă urme caracteristice în sfera genitală, morfogeneză, nutriție, cît și în starea altor glande endocrine. Efectul este deosebit după vîrstă. Înaintea pubertății, castrarea sprește dezvoltarea organelor sexuale principale și accesorii de reproducere (penis, prestată, veziculele seminale) și împiedică apariția caracterelor sexuale secundare, cît și a instințului sexual. În același timp ea produce tulburări în metabolismul și dezvoltarea musculaturii și a scheletului.

Aceste efecte observate atît la animale cît și la om - castrarea din motive religioase, de pedeapsă, azi mai mult de ordin terapeutic, se aseamănă cu manifestările din agenezia sau hipoplazia testiculară.

Efecte asupra funcției sexuale

La om castrarea sprește dezvoltarea organelor genitale (penis infantil, prestată și veziculele seminale mici și fără secreție).

Caracterele sexuale secundare nu mai apar (lipsa bărbii și a părului din regiunea axilară și pubiană, voce subțire infantilă din cauza dezvoltării incomplete a laringelui), instințele legate de

reproducere lipsesc (mentalitate caracteristică, pierderea libidoului, depresie psihică).

La ceș pe lângă modificările analseage ale organelor și funcțiilor genitale se observă lipsa de dezvoltare a caracterelor sexuale secundare (dezvoltarea neînsemnată a creștei și a barbetelor) cît și a instinctului sexual (absența combativității, a cîntatului și a ardearei sexuale).

Efectele așa zise nesexuale ale castrării, se traduc prin:

-Tulburări de metabolism, cu depozitare excesivă a grăsimii la nivelul mamelei, șoldurilor și a regiunii subombilicale, fesiere și pubiene, precum și în jurul ceapselor și în dreptul creștelor iliace.

Diminuarea schimburilor gazease cu scăderea metabolismului bazal (10-15%). Dereglarea metabolismului proteic cu scăderea retenției de azot. Astfel în lipsa secreției testiculare, musculatura însăși, rămîne medezvoltată, flască și infiltrată cu grăsime. Tulburările de creștere a scheletului, care sînt prelungite și exagerate în special la extremități ce devin excesiv de lungi, disproporționate față de mărimea trunchiului, datorită întîrzierii survenite în osificarea cartilajelor de conjugare.

- Tulburările circulației cu diminuarea debitului circulator în teritoriile vasculare din piele, cu stagnarea sîngelui în venele cutanate.

Efectele nesexuale ale castrării prepuberale par a fi secundare fiind datorită influenței pe care ablația testiculară o are asupra altor glande endocrine și a sistemului nervos.

La adulți efectele castrării sînt cu atît mai puțin accentuate cu cît animalul este mai în vîrstă.

El produce o regresie a unor organe de reproducere anexe (prestată, vezicule seminale) fără să aibă repercusiuni asupra altera (penis).

Caracterele sexuale secundare se modifică în parte, cu păstrarea unora (vecea, barba) și diminuarea altera. Instinctul sexual, menținut un timp earecare, imediat după castrare chiar cu păstrarea capacității sexuale, cu timpul dispare complet la animale, iar la om poate fi menținut timp îndelungat datorită excitațiilor de ordin psihic.

La oamenii castrați activitatea cerebrală scade de regulă reacțiile devin mai încete, iar viața psihică mai săracă.

Efectele așa zise nesexuale ale castrării sînt puțin exprimate la adulți. Ele nu afectează scheletul și se traduc prin diminuarea metabolismului bazal și tulburări organe-vegetative (cu amețeli, vertige, puseuri de căldură, datorită instabilității vasomotorii caracteristice stării de andrepauză).

Castrarea nu alterează funcțiile cardinale ale organismului, nu scurtează durata vieții și nici nu produce îmbătrînirea precoce.

Grefele testiculare (hetero, homo și autoplastice) au fost practicate pe animale și om (Berthold, Steinhach, etc.).

Avînd o acțiune terapeutică de substituție discutabilă și fiind și greu de practicat, grefele testiculare au fost abandonate, fiind înlocuite prin terapia cu hormoni sexuali, care se dezează și se administrează cu cea mai mare ușurință.

Hormonii sexuali masculini (androgeni)

Primele extracte testiculare au fost făcute din testiculul de cîine, și întrebuințate la om de către Brown Sequard în 1889 constituind prima metodă de tratament spoterapie. În 1935 s-a extras din testicul de taur un produs cristalin, de structură sterolică care s-a dovedit a fi adevăratul hormon testicular și care este testosterenul. Ulterior testosterenul a fost preparat pe cale sintetică din colesterol de către Butenandt și Ruzicka.

Locus de producere a testosterenului este celulele interstițiale (celule descrise de Leydig în 1856). Testosterenul și precursorul său androstendiolul se găsesc în sînge și urină și derivă din nucleul andrestan, ce are 19 atomi de carbon. Secreția de androgeni, începe în luna a II-a a vieții embrionare. Androgenii sînt responsabili de dezvoltarea caracterelor sexuale masculine, întrucît prin injectarea de mari cantități de hormon la animale gravide, se produce chiar la fetele femeli, dezvoltarea și a organelor sexuale masculine.

Invers la fetele masculine suprimarea secreției de androgeni duce la dezvoltarea organelor sexuale female.

Deci în lipsa hormonilor sexuali, diferențierea sexuală

se face spre sexul feminin.

Secreția zilnică de hormoni testiculari pînă la pubertate este mică, se găsește 0,2-0,3 micrograme la 100 ml plasmă. La adult se găsește 0,6-0,7 micrograme la 100 ml plasmă. Raportul celor doi hormoni la copil este subunitar predomină androsterenul). La adult este supraunitar, predomină testosterenul.

În 24 ore este secretat de către celulele interstițiale cam 7 mg testosteren și 1 mg androstendiol.

Efectele morfogenetice și funcționale. Secreția mărită de testosteren la pubertate stimulează dezvoltarea penisului, a glandelor bulbo-uretrale și prepuțiale, dezvoltarea scrotului a veziculelor și a canalelor seminale, a prostatei și a testiculelor, care de la 1 g, ajung la adult la 15 g. Testosterenul este cel care duce la caberfirea testiculilor în perioada fetală. Exerciță deci efecte stimulateare asupra caracterelor sexuale primare. Sub influența testosterenului, veziculele seminale și prostataț produce în concentrație mai mare factori necesari vitalității și funcției spermatozoizilor. Ereția și libidoul nu sînt influențate de testosteren.

În ceea ce privește caracterele sexuale secundare, caracteristice sexului masculin, testosterenul stimulează în perioada pubertală, cu începere de la 14-15 ani, dezvoltarea mai deosebită a pilozității în general și în particular în zonele axilară, pubiană, pe piept de-a lungul liniei albe supraumbilicare, creșterea bărbii, dezvoltarea laringelui cu îngroșarea vocii. Pielea devine mai grasă, țesutul celular subcutanat mai consistent.

Glandele sebacee se dezvoltă, din hipersecreția lor rezultînd la adolescenți acneea, care dispare după adaptarea pielii la testosteren. În afară de testosteren hormonii androgeni secretați de către corticesuprarenală (ex.adrenosterenul), contribuie la fel la apariția caracterelor sexuale secundare.

Asupra metabolismului împreună cu hormonul somatotrop, testosterenul exercită o acțiune anabolică stimulînd dezvoltarea musculaturii, eritrepeza, cu un plus de aproximativ 500.000 elemente pe mm^3 și dezvoltarea substanței fundamentale a osului cu retenția de calciu.

Concentrațiile mari de testosteron la sfârșitul pubertății determină osificarea cartilagiilor de conjugare, încheind astfel creșterea oaselor în lungime. Deci musculatura și scheletul sunt dezvoltate dar cu membrele mai scurte, toracele mai larg, bazinul mai îngust, caracteristice sexului masculin sunt determinate de hormonii androgeni, comportamentul devine combativ. Testosteronul poate mări M.B. cu 15 %. Ca mecanism de acțiune la nivel celular testosteronul mărește producția de mARN și prin aceasta sinteza de proteine specifice în țesuturile respective; determină spermatogeneza împreună cu FSH.

Hormonii testiculari acționează deci asupra unor receptori prezenți în special la organele genitale, influențând apariția caracterelor sexuale primare și secundare.

Se degradează la nivelul testiculului și mai mult la nivelul ficatului constituind circuitul gonado-hepatic a hormonului testicular; prin procese de glicurare și sulfconjugare se ajunge până la 17-C.S.

Din cantitatea de ≈ 23 mg de 17-C.S. ce se elimină în urina din 24 ore, cam 10-20 % sînt de origine corticesuprarenală.

Prin metoda cromatografică au fost puse în evidență 8 fracțiuni ale 17 CS; fracțiunile 1 și 8 sînt de origine ovariană, 2-3-6-7 sînt de origine corticesuprarenală, iar fracțiunile 4 și 5 sînt de origine corticesuprarenală și ovariană.

La nivelul testiculului se secretă și mici cantități de hormoni estrogeni (de către celulele interstițiale). Ei sînt secretați în cantități mai mari, în cazul îndepărtării secreției testiculare propriuzise.

Reglarea secreției testiculare

Activitatea testiculară este reglată pe cale nervoasă și umerală. Calea umerală ; funcția testiculară este influențată de secreția hipofizară. Ablazia hipofizară determină la toate vertebratele atrofia testiculară care interesează, atât epiteliul seminal cît și țesutul interstițial, deci se va manifesta prin semne de insuficiență testiculară care interesează atât funcția germinativă cît și cea androgenă.

Administrarea de hormoni hipofizari gonadotropi la animalele hipofizectemizate restabilește structura și capacitatea funcțională a testiculului, atunci când animalele de experiență sînt tratate cu un amestec de FSH și LH.

FSH pur, administrat la animalele masculine hipofizectemizate, împiedică involuția tubilor seminiferi, atunci când administrarea hormonului începe imediat după hipofizectomie, și restabilește spermatogeneza când administrarea se face ceva mai tîrziu.

La animalele impubere, declanșează o spermatogeneză precocă. L.H. numit și hormon de stimulare a celulelor interstițiale (I.C.S.H.), stimulează celulele Leydig și restabilește funcția androgenă a testiculului la animalele hipofizectemizate - influențînd, prin producția de hormon testicular și spermatogeneza.

La rîndul său secreția hipofizară gonadotropă este reglată de către factorul hipotalamic eliberator de gonadotropină (FSH-releasing factor și L.H.releasing factor).

Interrelațiile funcționale între hipofiză și testicule, reiese din faptul că și testiculul reglează secreția gonadotropă a hipofizei exercitînd fie un efect de feed-back negativ (cantitatea mare de testosteron inhibă hipofiza să secrete O.S.H.) fie un efect de feed-back pozitiv (scăderea concentrației de testosteron stimulează hipofiza să secrete I.C.S.H.).

După castrare la animale și em (din motive de ordin terapeutic), are loc o proliferare a celulelor bazofile hipofizare și exagerarea secreției gonadotrope. Totuși nu este sigur că aceste efecte se datoresc hormonului androgen, întrucît la bolnavii cu hipogonadism (eunuccidism) primar, hiperproducția hormonilor gonadotropi hipofizari nu poate fi împiedicată prin administrarea de androgeni.

Sistemul nervos îi revine un rol important în dezvoltarea testiculilor în întreținerea și reglarea activității testiculare.

Acțiunea de stimulare pe care hipofiza o exercită asupra testiculului, este datorită excitațiilor ce vin la ea, din regiunea hipotalamică pe calea tijei pituitare.

Încă din 1920, Cernus și Roussy au arătat că distrugerea

regiunii hipotalamice produce atreafia tractului genital și sistarea gametogenezei. S-a arătat că numai distrugerea unei zone limitate din hipotalamus, ca exemplu eminența mediană, tuber cinereum, produce acest efect.

De fapt hipotalamusul nu reprezintă altceva decât calea finală comună, prin care toate excitațiile externe și interceptive precum și stimulii veniți din părțile superioare ale axului cerebro-spinal, influențează activitatea sistemului hipofizeendocrin.

Se știe că expunerea la lumină influențează în mare măsură funcția gonadelor, animalul reacționând la excesul de lumină prin hiperfuncția gonadelor ca urmare a influenței hipotalamice de centrelare și a acestei activități.

E P I F I Z A

Considerată pînă nu de mult "secretul rușines al endocrinologiei", epifiza a devenit obiectul unor cercetări minuțioase de anatomie comparată, histofiziologie, biochimie și farmacologie de abia în ultimile trei decenii, după identificarea unor sindroame clinice cu tulburări gonadale dominante macrogenitosomie) de cauză epifizară.

La mamifere, epifiza se găsește la nivelul extremității superioare a ventriculului III, între comisura posterioară îndărăt și trigenuul habenular înainte, formînd împreună cu organul subcomisural un complex neuroendocrin periepindimar analog celui hipotalamo-hipofizar, denumit complexul epifize-habenular. La om, glanda este de mărimea unui bob de mazăre și se prezintă ca un con de pin situat pe linia mediană, cu baza orientată anterior, de unde și denumirea de pineală.

În timpul dezvoltării filogenetice, epifiza s-a transformat din organ fotoreceptor (al treilea ochi) în formațiune secretare endocrină, înervată în mod predominant de terminațiile ganglionului simpatic cervical superior ajunsse la glandă atît pe calea plexului carotidian intern și a rețelei nervoase perivascularare pineale cît și a nervilor conarii, în cazul polului caudal.

Înervația glandei pineale deși pare a fi exclusiv vegetativă de natură simpatică, țesutul glandular prezintă o serie de conexiuni nervoase cu formațiunile diencefalice, rinencefalice și mezencefalice învecinate.

Acestea fac posibilă participarea epifizei la reacțiile neuro-endocrine influențate de rinencefal pe de o parte și hipotalamus pe de alta. O mare parte din informațiile rinencefalice fiind destinate hipotalamului, aceeași stimuli par să activeze simultan atît complexul hipotalamo-hipofizar cît și sistemul epifize-habenular.

Lumina și întunericul de exemplu, influențează ritmul nictemeral al secreției epifizare pe cale simpatică cu participarea

oăii retine-hipetalamice și a nucleului suprachiasmatic din hipotalamusul anterior.

Structura internă a pinealei prezintă la ea toate caracteristicile histologice și metabolice ale unui organ glandular activ nu numai în perioada copilăriei, cum s-a crezut inițial, ci în tot cursul vieții. Tesutul parenchimates glandular este format din celule secreteare de origine neuroepitelială denumite pinealocite, dispuse sub formă de lobuli și prevăzute cu prelungiri perivasculare și contacte sinaptice de terminațiile filetelor simpatice postganglionare. Depozitarea calciului în celulele gliale și stre-male perilebulare sub formă de concrețiuni caloare (corpora arenacea) nu alterează semnificativ metabolismul și funcția secretorie a pinealocitelor. Acestea sînt bogate în serotonină mai ales mela-tonină, ca principal hormon epifizar.

Cercetările de biochimie a pinealei din ultimile două decenii au precizat căile de formare a melatoninei din serotonină rezultată la rîndul său din transformarea triptofanului în 5-hidroxitriptamină cu ajutorul unor enzime specifice. Prin acetilarea serotoninei

(5-hidroxitriptaminei) de către N-acetiltransferază se formează N-acetilserotonina, care este transformată de către hidroxindol-0-metil-transferază (HIOMT) în melatonină (N-acetil-metoxiserotonină). Aceasta a fost descoperită de Lerner și colab. (1959) în extractele epifizare bovine și denumită astfel, datorită acțiunii puternice de albire a pielii de broască, produsă prin mecanismul contracției granulelor pigmentare ale melancitelor. Dintre derivații metoxi-indolici rezultați din metabolizarea serotoninei și melatoninei în pineală, mai important pare a fi produsul de dehidrogenare ciclică, tetrahidroharmanul, care face parte din categoria betacarbelinei epifizare, incriminate de Farrel (1961) în stimularea secreției de aldosteron. Dacă adrenoglemulotrofina descoperită de Farrel în epifiză, ca factor aldosteroneliberator, este derivat indolic sau hormon peptidic rămîne de stabilit.

Unul din primii hormoni cu structură polipeptidică identificați în pineală a fost arginin-vasotocina. Aceasta îndeplinește rol de hormon antidiuretic hipofizar la vertebratele inferioare,

inclusiv la păsări și numai la mamifere face eficientul de factor hormonal epifizar. Prezența sa în pineala bovinelor a fost semnalată mai întâi de Milcu și colab.(1963) și confirmată ulterior la porcine, ovine, șobolan, pisică, iepure și om.

Arginin-vasotocina este un nonapeptid cu structură și proprietăți similare cu ale ADH hipofizar.

În afară de melatonină și arginin-vasotocină, apofiza conține și alte peptide active, inclusiv angiotensină, formată local cu participarea unei enzime de tip reninic, sensibilă la variațiile presiunii osmotice a sîngelui (Haulică și colab.1974-1975).

Implicații fiziologice. Polimorfismul structural și biochimic al epifizei este dublat pe plan funcțional de o gamă variată de proprietăți fiziologice care diferă de la o specie la alta. La mamifere, glanda pineală nu și-a uitat total trecutul de organ senzorial și deși nu mai posedă elemente fotosensibile, funcțiile sale sînt dependente de lumină.

Se știe de mult timp că lumina și întunericul influențează prin intermediul epifizei, dezvoltarea și funcțiile ciclice ale organelor sexuale. Influențarea gonadelor de către lumină se realizează prin hipofiză cu ajutorul hormonilor epifizari a căror sinteză și eliberare prezintă mari variații nictemerale. Astfel, în timp ce nivelul melatoninei apare scăzut în timpul zilei și crescut în cursul nopții, arginin-vasotocina prezintă variații diurne inverse, cu răsunetul morfe-funcțional corespunzător asupra gonadelor masculine sau feminine. Prolungirea perioadei de iluminare zilnică de exemplu, la șobolani adultă determină creșterea greutateii ovarelor și predispoziție la estru precoce. Lumina continuă poate induce chiar estru permanent la rezătoare.

La masculi, expunerea la lumină de lungă durată produce hipertrofie testiculară, în timp ce întunericul provoacă involuția testiculilor. Extirparea pinealei prevenind atât hipertrofia cât și involuția testiculară, demonstrează participarea acesteia la reglarea activității gonadelor. Ajustările ciclurilor reproductive sezoniere se datoresc la multe mamifere, sincronizării activității sexuale cu fazele ciclului anual, pentru a asigura nașterea și dezvoltarea puilor în sezonul cald.

Relul genadal al epifizei, întrevăzut de clinicieni și demonstrat de experimentări este în prezent unanim admis. Structura și funcțiile organelor sexuale primare și secundare a mamiferelor sînt sub influența activității secretorii a glandei pineale.

În general, hiperfuncția epifizară se însoțește de pubertate întârziată, iar hipofuncția de pubertate precoce. Punctul de impact al secreției pineale cu funcțiile genadale îl constituie complexul hipotalamo-hipofizar, asupra căruia hormonii epifizari acționează în sens inhibitor. Atît melatenina, ca principiul hormon epizar, cît și arginin-vasotocina exercită un puternic efect antigonadotrop, realizat prin intermediul hipotalamusului, ca urmare a inhibării factorului de eliberare a gonadotrofinelor hipofizare. Printr-un mecanism similar, hormonii epifizari inhibă secreția de ACTH și de hormon tireotrop, însoțită de scăderea activității secretorii a corticosuprarenalelor și tiroidei.

După cum se vede, celul endocrin al epifizei diferă de al celorlalte glande cu secreție internă. Hormonii indolici (melatenina) și peptidici (arginin-vasotocina) eliberați în sânge sau LCR nu acționează asupra organelor țintă periferice, ci prin intermediul formațiunilor nervoase din trunchiul cerebral și mai ales, a complexului hipotalamo-hipogizar. Receptorii sensibili la acțiunea hormonilor epifizari găsindu-se în creier, glanda se comportă mai mult ca un "reglator al reglatorilor" decît ca organ de comandă și control direct al unor teritorii efectoare periferice.

Spre deosebire de hipofiză, glanda pineală îndeplinește rol de traductor neurochimic cerebral al informațiilor sosite la nivelul structurilor diencefalice, implicate în procesele de integrare neuroendocrină. Diverșii stimuli externi (lumină, întuneric, stress etc.) influențează secreția epifizară pe cale predominant simpatică, punînd în funcțiune un mecanism reglator accesoriu, suprapus celui care stă la baza reglării intrinseci, dependente de factori ai mediului intern. Printr-un astfel de mecanism, epifiza realizează modularea principalelor secreții neuroendocrine și adaptarea lor la condițiile impuse de mediul extern.

Reglarea secreției hormonale epifizare se efectuează pe

cale predominant nerveasă, cu participarea sistemului simpatico-adrenergic. Variațiile determinate de întuneric și lumină sau de diversele suprasolicitări simpatico influențează prin noradrenalina eliberată, procesele de formare și eliberare a melatoninei.

Integritatea inervației simpatico constituie dealtfel condiția obligatorie a producerii variațiilor nictemerale ale serotoninei și melatoninei din epifiză. Simpatectomia chimică provocată de 6-hidroxi-depamină sau reserpină, produce ea și gangliectomia simpatică cervicală bilaterală, o veritabilă pinealectomie funcțională, datorită spelierii de noradrenalină a terminațiilor simpatico epifizare. Ca principal mediator simpatic, noradrenalina stimulează activitatea N-acetiltransferazei, favorizând transformarea serotoninei în N-acetilserotonina și melatonină. În cursul nopții, conținutul în noradrenalină a terminațiilor simpatico-epifizare crește, atrăgând după sine activarea biosintezei de melatonină. Odată cu apariția luminii noradrenalina scade datorită eliberării sale intense urmată de inactivare rapidă, cu consecința respectivă asupra sintezei de melatonină. Acțiunea stimulatorie a noradrenalinei se realizează prin mecanismul activării adenilciclazei membranare și formării de AMP ciclic, necesar sintezei de N-acetiltransferază. Conținutul. Conținutul în melatonină al epifizei depinde în ultimă instanță de cantitatea de N-acetilserotonină sintetizată de către N-acetiltransferază sub influența noradrenalinei.

Secreția de melatonină este influențată și de hormonii sexuali prin fenomene de feed-back pozitiv și negativ gonado-pineal. Factorii neuro-umoralii de reglare a secreției de arginin-vasotocină sînt insuficient studiați.

REGLAREA ENDOCRINA A MEDIULUI INTERN

Noțiunea de mediu intern și de reglare a sa i se datorează lui Claude Bernard. Ulterior Cannon a propus termenul de "homeostazie", semnificând constanța compoziției mediei a plasmei care se păstrează fixă între anumite limite.

La mamifere, pe care le vom lua ca tip, mediul intern suferă o reglare eficace a compoziției sale. Pentru a o studia ar trebui în mod logic să examinăm fiecare din elementele componente ale plasmei. Dar limitele spațiului nu ne permit decât o trecere în revistă a principalilor componenți, reprezentați de : glucoză, apă, săruri de sodiu, de potasiu și de calciu.

O asemenea trecere în revistă a proceselor de reglare a mediului intern, limitată aici doar la cele de natură endocrină, apare necesară deși o serie de aspecte au mai fost întâlnite pe parcursul prezentării diverselor glande cu secreție internă.

HOMEOSTAZIA GLUCOZEI

Dotată cu mare capacitate de difuzie, glucoza este repara-tizată în mod egal între diferitele compartimente lichidiene ale organismului.

Din cantitatea totală de 55 g (evaluată pentru un om de 75 kg), 5 g de glucoză sînt stocate în compartimentul vascular ($\frac{2}{3}$ în plasmă și $\frac{1}{3}$ în globule), 15 g în compartimentul interstițial și 35 g în compartimentul intracelular (fig. 19).

De remarcat neuniformitatea glicemiei în cadrul aceleiași compartiment vascular, nivelul ei venos fiind inferior celui arterial cu 0,02-0,05 g/l.

GLUCOSTATUL SANGVIN

Glicemia exprimată prin nivelul glucozei libere în singele total prezintă o remarcabilă stabilitate. La adultul normal pe nemîncate, glicemia este cuprinsă între 0,85 și 1 g/l. Valorile extreme ale normalului sînt limitate între 0,70 și 1,20 g/l. Depășirea acestora peste limita inferioară este definită ca hipoglicemie, iar peste cea superioară hiperglicemie.

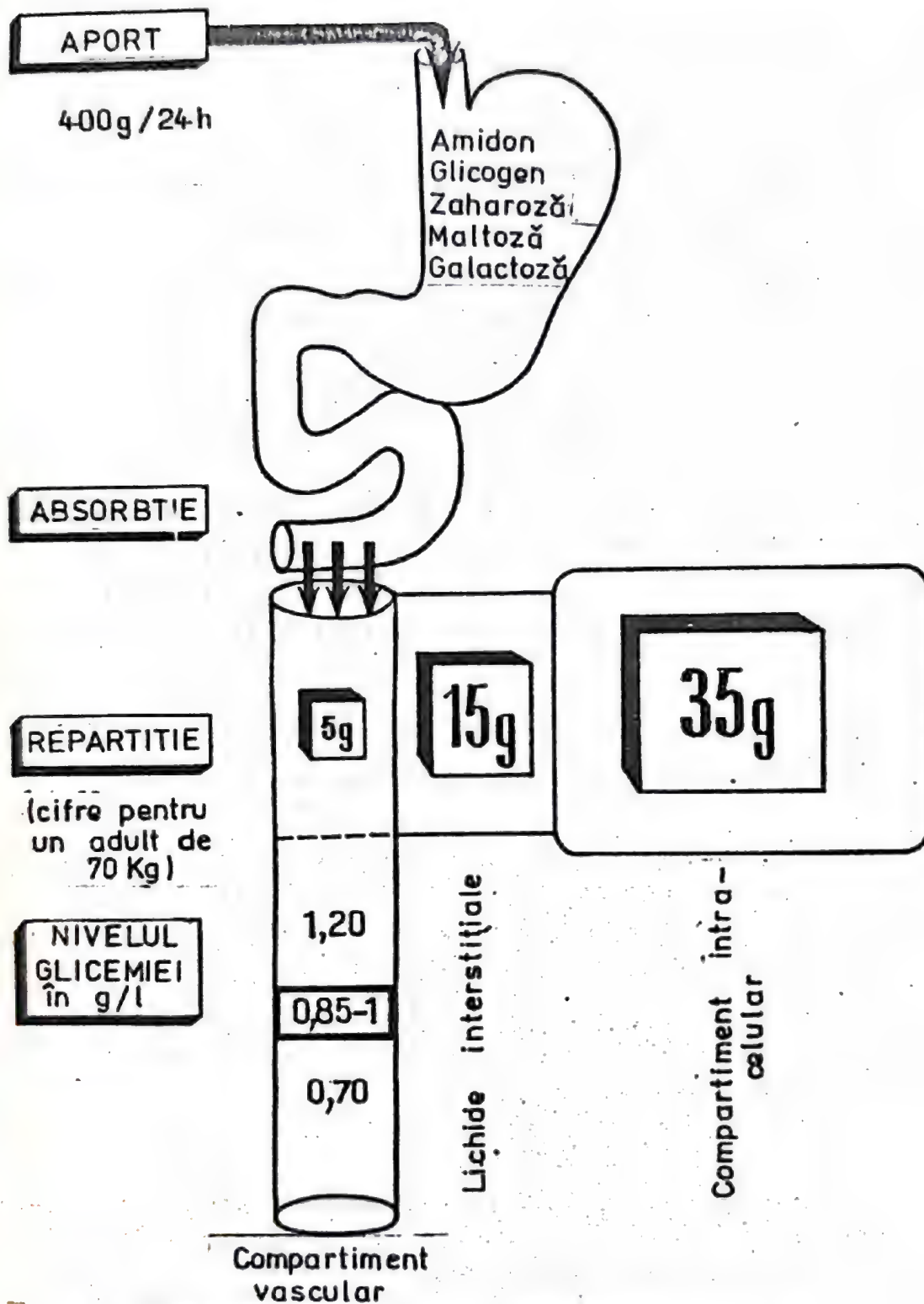


FIG 19. REPARTITIA GLUCOZEI IN ORGANISM

Păstrarea limitelor normale amintite rezultă dintr-un echilibru între două evenimente fiziologice opuse: pe de o parte nivelul aportului de glucoză exogenă și endogenă și pe de alta, utilizarea și punerea ei în rezervă.

a. Aportul glucozei în sânge este realizat pe două căi:

1) exogenă, de origine alimentară, în valoare de 400 g de glucide/24 ore pentru o alimentație echilibrată; 2) endogenă, de origine hepatică, a cărei debit ar fi aproximativ de 3 mg/kg/min. în condiții bazale, furnizat din rezervele glicogenului hepatic în medie de 2-4 g %.

b. Utilizarea glucozei imediată are loc la nivel celular prin degradarea acesteia anaerob și aerob în cadrul metabolismului ei intermediar (vezi fascicula I și Biochimia), iar stocarea ei se realizează atât prin transformarea glucozei în glicogen hepatic și muscular (0,5-1,5 g %) sau în lipide prin intermediul acetil-CoA. (fig. 20).

Pentru a stabili intervenția unor hormoni în mecanismele reglatoare din starea normală, este necesar să realizăm mai întâi o vedere de ansamblu asupra factorilor care tind să modifice nivelul glucozei în sensul scăderii (hipoglicemiei) sau creșterii ei (hiperglicemie):

- Factorii hipoglicemianți sînt numeroși și din aceștia amintim : glicozuria; stocajul lacunar al glucozei, mijlocul cel mai important și mai rapid de care dispune organismul pentru a lupta împotriva hiperglicemiei; stocarea glucozei, datorită funcției glicogenice a ficatului în special cit și a celei musculare; combustia glucozei în mușchi și țesuturi (efortul muscular); acțiunea insulinei, antiinsulinaza, acțiunea parasimpaticului; activitatea subcorticală a sistemului nervos central ;

- Factorii hiperglicemianți - acționează permanent și asociați, din ei citîndu-se : foamă; funcția glicemică a ficatului; în general, eliberarea glucozei stocate; neoglicogeneza cortizolică; glicogenoliza hepatică prin adrenalină sau glucagon; acțiunea bulbului; prin "piqûre diabétique" al planșeului celui de al 4-lea ventricul; acțiunea hipofizei care se exercită prin hormonul diabetogen; antagoniști ai insulinei de tipul BTH, sau cortizonului; insulinaza, deshidratarea și în sfîrșit, absorbția in-

testinală după o masă bogată în glucide.

Fluctuațiile fiziologice ale glicemiei rezultă totdeauna din echilibrul dintre efectele factorilor hipo și a factorilor hiperglicemianți, în care hrana, exercițiul, excreția renală joacă un rol bine determinat.

MECANISMELE REGLATOARE GLICOSTATICE HORMONALE

Reglarea glicemiei pare să posedă importante similitudini caracteristice unui sistem "aservit" cibernetic. Existența unui mare număr de factori hiperglicemianți alături de cei hipoglicemianți prezentați mai sus reflectă într-o mare măsură complexitatea acestui sistem reglator. Perturbarea oricăror din acești factori sau funcții pot conduce atât la o menținere cit și la o reglare defectuoasă a glicemiei (fig. 21).

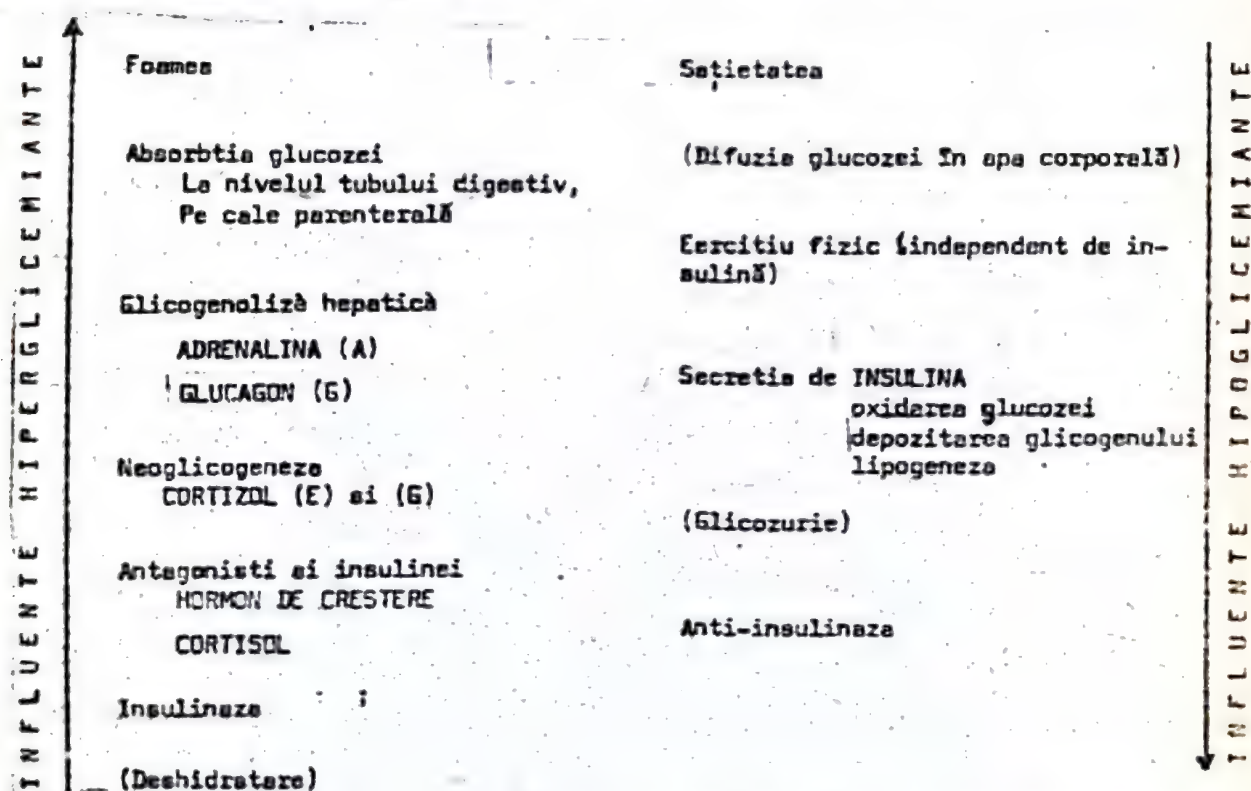


FIG 21 - INFLUENTE HIPER SI HIPOGLICEMIANTE (din TEPPEMAN, 1975)

La realizarea unui "glicostat" normal colaborează în primul rând unele componente endocrine, cărora li se alătură o serie de factori fizico-chimici și nervoși centrali.

Dintre factorii fizico-chimici amintim acțiunea reglatoare a însoși nivelului de glucoză și a echilibrului osmotic al acesteia între diversele compartimente ale mediului intern, cât și intervenția rinichiului prin capacitatea sa de resorbție tubulară a glucozei, care permite crearea unui sistem eficace de "auto-reglare" (vezi mediul intern și aparatul renal). În plus, componentele nervos-centrale bulbare și hipotalamice par să intervină în ansamblul celorlalte componente reglatoare prin mecanisme complexe, incomplet elucidate (vezi glandele endocrine și sistemul nervos).

În cazul componentelor reglatoare endocrine, ajustarea rapidă și precisă a glicemiei se realizează prin participarea a două sisteme cu acțiuni permanent antagonice: 1) sistemul hipoglicemiant insuline-dependent și 2) sistemul hiperglicemiant, dependent de un complex plurihormonal rezultat al secrețiilor, hipofizei, suprarenalei, tiroidei și celulelor alfa a pancreasului endocrin.

1. Sistemul hipoglicemiant. Acțiunea hipoglicemiantă insuline-dependentă rezultă din două mecanisme, unul privind diminuarea aportului glucozei spre sânge și altul legat de sustragerea din sânge a acesteia;

a) Diminuarea aportului de glucoză spre sânge se realizează pe de o parte prin acțiunea frenatoare a insulinei asupra neoglicogenezei protidice, diminuând astfel stocul glicogenului și pe de altă parte, prin inhibarea glicogenolizei în prezența insulinei, fenomen încă discutat.

b) Sustragerea glucozei din sânge s-ar realiza atât prin mărirea captării celulare de glucoză cât și a utilizării acesteia la nivelul structurilor celulare:

- Creșterea captării celulare a glucozei se exercită în particular asupra țesutului muscular și adipos, celula hepatică fiind oricum liber permeabilă la glucoză. În concepția clasică intensificarea pătrunderii glucozei în celulă ar fi favorizată de prezența insulinei care prin activarea hexokinazei permite fosforilarea glucozei și trecerea ei în celulă; Se discută actualmente și acțiunea intramembranară a insulinei care ar permite regenerarea unui transporter de glucoză, cât și acțiunea asupra sistemului

adenil-ciclaază-AMP ciclic;

- Cresterea utilizării celulare a glucozei - s-ar realiza pe de o parte prin accelerarea glicolizei și pe de alta favorizându-se stocajul lipidic și glicogenic. Aceasta din urmă s-ar realiza prin efectele lipogenetice insulinice, cu favorizarea selectivă a căii pentozelor, și intensificarea glicogenogenezei hepatice și musculare prin activarea unei enzime - glicogen-sintetază..

Aceste acțiuni celulare ale insulinei s-ar realiza în cel puțin 4 modalități (Tepperman, 1976) : 1) prin creșterea concentrației glucozei disponibile pentru glicogenoză și lipogenoză; 2) prin creșterea numărului de acizi aminați disponibili în interiorul celulei pentru sinteza proteică; 3) prin schimbarea mediului ionic al sistemelor enzimatice; 4) prin diminuarea concentrației AMP-ului ciclic în celulă (vezi mecanismele celulare ale hormonilor)(fig. 22).

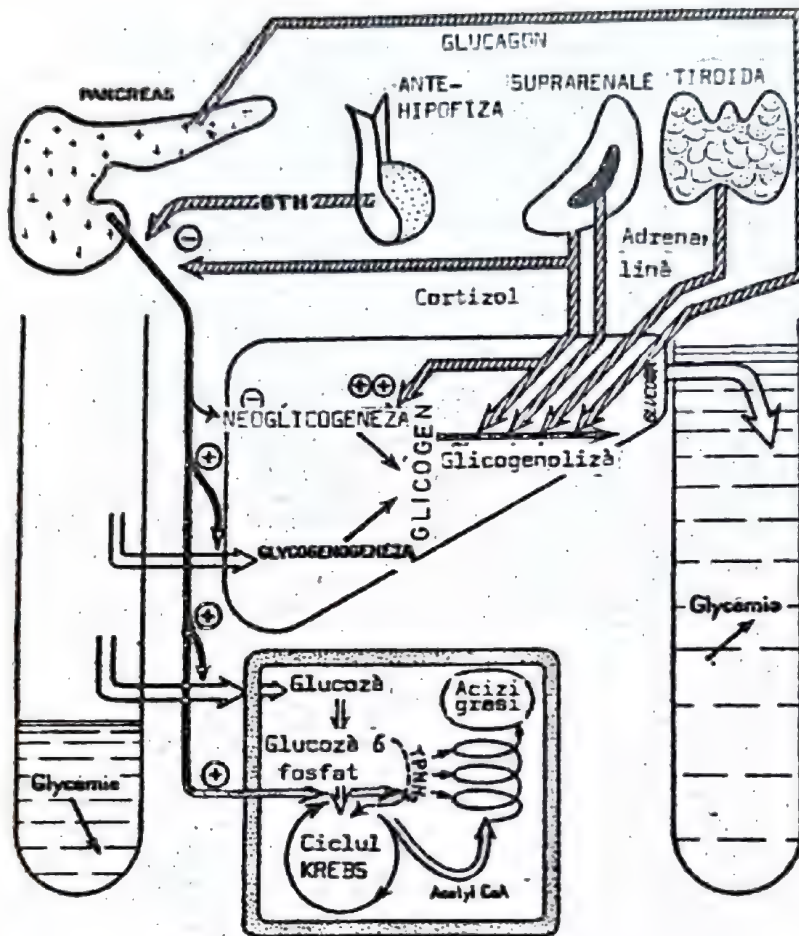
2. Sistemul hiperglicemiant. Este dependent de un complex hormonal în care amintim participarea somatotropului hipofizar, a glucocorticoizilor corticosuprarenali, a adrenalinei medulosuprarenale, a glucagonului pancreatic și a hormonilor tiroidieni.

- Somatotropul hipofizar (STH). Efectul hiperglicemiant al hormonului de creștere ar fi pus pe seama unei funcții anti-insulină, realizată prin intermediul unui factor plasmatic activat pare-se de STH și de creșterea A.G.L. (acizi grași liberi). Oricare ar fi mecanismul, STH-ul s-ar spune pe de o parte transportului glucozei transmembranar și pe de alta fosforilării sale prin inhibarea hexochinazei. Mecanismul său celular, deși în mare necunoscut, s-ar exercita în principal asupra sintezei proteice la nivelul decedajului.

Aceste efecte sînt sugerate de observații experimentale și clinice legate de asocierea acromegaliei cu diabetul, producerea unui diabet permanent prin administrarea prelungită de somatotrop purificat, asocierea hipopituitarismului cu tendința de hipoglicemie și "corijarea" prin hipofizectomie a hiperglicemiei animalului pancreatectomizat.

- Glucocorticoizii. Ca prototip al acestora, cortizolul, prezintă o acțiune hiperglicemiantă complexă. Astfel el ar potența acțiunea factorului diabetogen antihipofizar, favorizînd în același

SISTEM HIPOGLICEMIANTE



SISTEM HIPERGLICEMIANȚI: glucagon, tiroidă, suprarenale, hipofiză

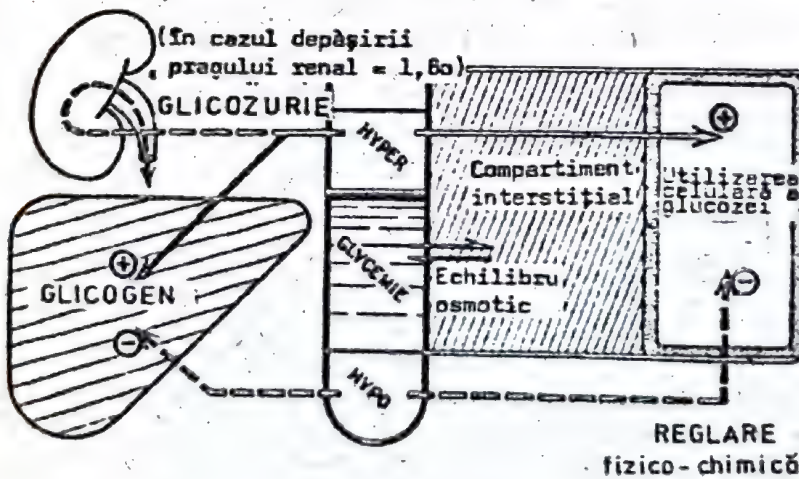


FIG 22 REGL AREA GLICEMIE

timp neoglicogeneza hepatică și absorbția intestinală a glucezei, inhibind de asemenea fosforilarea acesteia, încorporarea și utilizarea ei celulară. Cercetările actuale privind mecanismul celular al cortizolului furnizează unele explicații prin prisma acțiunii sale asupra sintezei proteice.

Hiperfuncția corticosuprarenală (Cushing) acompaniată de diabet ca și insuficiența suprarenală (Addison) cu tendință la hipoglicemie, sugerează în plus implicația glucocorticoizilor în sistemul hiperglicemiant reglator.

Prin diminuarea transportului transmembranar al amineacizilor cît și a încorporării lor în proteinele celulare cu stimularea în același timp a catabolismului acestora^{se} antrenează secundar o eliberare crescută de amineacizi în sânge favorizînd în consecință gluconeogeneza hepatică și o hiperglicemie prin lipsa utilizării glucezei.

Anumite organe prioritare ca țesutul nervos, sînt insensibile la efectul cortizolului asupra diminuării încorporării glucezei, ceea ce în caz de stress îi permite o alimentare normală pe seama altor organe. În plus, administrarea glucocorticoizilor antrenează creșterea activității numeroaselor enzime hepatice implicate în metabolismul glucidelor și amineacizilor, legate de procesele de neogluconează, glicogenogeneză și transaminare.

Sinteza crescută a două enzime, tirozinaminotransferază (TAT) și triptofanoxigenaza, după administrarea de cortizol par să joace un rol important în modificările metabolismului glucide-proteic implicat în mecanismul glucostatic de reglare.

- Adrenalina. În condiții normale, s-ar exclude intervenția acesteia. Eliberată în cantități mari în diverse tipuri de stress, adrenalina este responsabilă de hiperglicemia decianșată. În aceste condiții, adrenalina este hiperglicemiantă prin stimularea glicogenolizei, pîrînd să faciliteze în același timp regenerarea unei fosforilaze active.

Se poate face o idee asupra complexității mecanismelor de control puse în joc pentru reglarea glicemiei trecînd în revistă numeroasele componente ale efectului hiperglicemic a adrenalinei. Aceasta mărește glicemia;

- participând la stimularea glicogenolizei hepatice (efect minor) și a mușchiului scheletic, cu creșterea prin aceasta a lactacidemiei furnizând astfel ficatului un substrat pentru neoglicogenoză pe care o stimulează; - favorizând lipoliza țesutului adipos de unde și rezistența la insulină (generală) cu inhibarea secreției de insulină (celule beta); ceea ce facilitează în plus lipoliza (țesut adipos) și glicogenoliza (ficat, mușchi) și în sfârșit stimulând secreția de glucagon (celule alfa) ceea ce intensifică glicogenoliza și neoglicogenoză (ficat).

Aceste evenimente intricate au ca efect brut de a furniza creierului un perfuzat bogat în glucoză cu diminuarea în același timp a utilizării ei periferice.

Implicarea sistemului adenil-ciclază-AMP-ciclic -protein-kinază cît și a alfa și beta receptorilor în acțiunile sale a fost sugerată prin diverse observații experimentale.

Astfel inhibarea secreției insulinei de către catecolamine s-ar produce prin intermediul receptorilor alfa adrenergici și ar fi asociată cu diminuarea AMP-ului ciclic din celulele beta pancreatice.

În același timp acțiunea de creștere a fosforilazei hepatice și a gluconeogenezei s-ar realiza prin mărirea concentrației AMP-ului ciclic în urma acțiunii catecolaminelor asupra beta-receptorilor.

- Centrii adrenaline-secretori- Evidențierea unor asemenea centrii la nivelul bulbului și a regiunii "tuber cinereum" hipotalamice a fost legată de semnalarea unei glicozurii experimentale obținută fie prin înțeparea ventriculului IV (Claude Bernard) fie prin lezarea unor zone hipotalamice (Ashner, Camus și Roussy) care ar fi însoțite de o hiperdescărcare adrenalinică periferică. (fig. 23).

Conexiunile strînse între hipotalamus și hipofiză complică și mai mult problema dacă ținem cont de efectele inhibitorii asupra secreției de insulină ale "somatostatinei" factor hipotalamic de inhibiție a somatotropului (Alberti și colab) la care se alătură efectele insulino-secrete ale excitării vagului, blocate de atropină.

- Glucagonul. Stimulată de scăderea nivelului glucozei, secreția de glucagon antrenează o glicogenoliză hepatică, un hiper-catabolism proteic care favorizează neoglicogenoză și o creștere

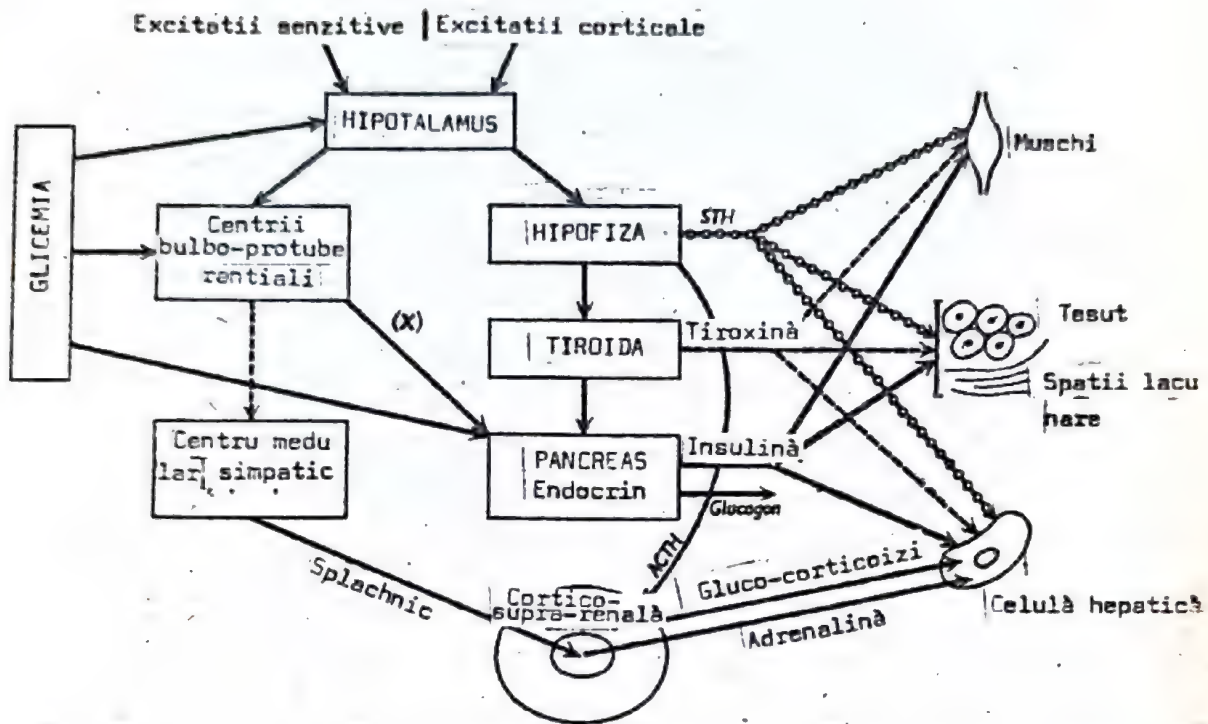
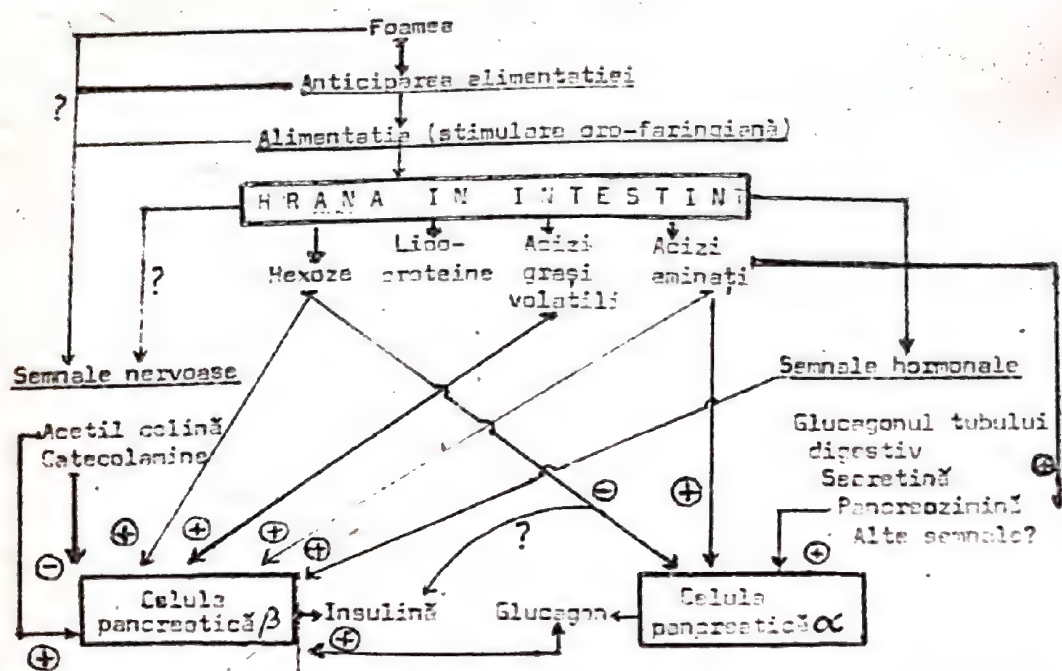


FIG 23 SISTEME REGLATOARE GLICOSTATICE (după Stolkovski, 1969)

a lipolizei. Acțiunea asupra glicogenolizei se face prin reactivarea fosforilazei hepatice prin mecanismul de creștere a concentrației AMP-ului ciclic în hepatocit, activând adenil-ciclaza. În același timp, el stimulează secreția de insulină din celulele beta-pancreatice, crescând de asemenea concentrația AMP-ului ciclic astfel încât prin intermediul variațiilor glicemiei secreția de insulină și glucagon se echilibrează și se adaptează conform condițiilor fiziologice de moment ale organismului (fig. 24).

- Hormoni tireidieni. Cu toată absența modificărilor importante ale glicemiei în cursul afecțiunilor tireidiene, aceștia intervin în toate etapele metabolismului glucidic asociat cu alți hormoni și în particular cu catecolaminele și insulina. Ei pot să mărească absorbția intestinală a glucosului, în doze mijlocii, potențializând glicogenoliza și acțiunea hiperglicemiantă a adrenalinei; hormonul tireidian favorizează de asemenea efectul insulinei asupra sintezei glicogenului și utilizării periferice a glucosului, acțiunea celulară părând a fi legată de modificarea sistemului adenilciclazic.



24 - CONTROLUL NEURO-HUMORAL AL SECRETIEI DE INSULINĂ ȘI GLUCAGON
(din Tepperman, 1977)

Punerea în joc a celor două sisteme în cadrul mecanismului complex de reglare hormonală a glicostatului mediului intern se asigură continuu prin variațiile glicemiei însăși, care antrenează din partea componentelor reglatoare amintite răspunsuri adecuate nevoilor fiziologice de fiecare moment ale întregului organism .

ECHILIBRUL HIDROMINERAL

Apa corporală se repartizează în diferite compartimente, între care sînt schimburi neîncetate. Dintre acestea amintim: compartimentul extracelular (20 %), care cuprinde apa plasmatică circulantă (5 %) și apa interstițială (15 %) reprezentată de limfă, apa intercelulară și alte lichide ca : cel sinovial, cefalorahidian, umoarea apoasă etc;

- Compartimentul hidric celular (50 %) este reprezentat de apa liberă și apa legată de structurile celulare, fiind bogat în proteine, (50 mEq/l) fosfați (90 mEq/l) și potasiu (100-150 mEq/l), în timp ce în compartimentul extracelular predomină sodiul (142 mEq/l) și clorul (104 mEq/l) (vezi mediul intern fasc.I). (fig. 25)

Bilanțul hidric, cu menținerea unor repartiții normale în compartimentele amintite este determinat de aportul de apă

exogen (2500 ml/24 h) și endogen (350 g/24 h) și de eliminările ei prin diverse emonctorii: 1) tubul digestiv prin intermediul materiilor fecale (100 ml/24 h), 2) pulmoni și piele prin respirație și perspirație cutanată (800 ml/zi), 3) rinichi prin eliminare urinară (1000-1500 ml/zi.)

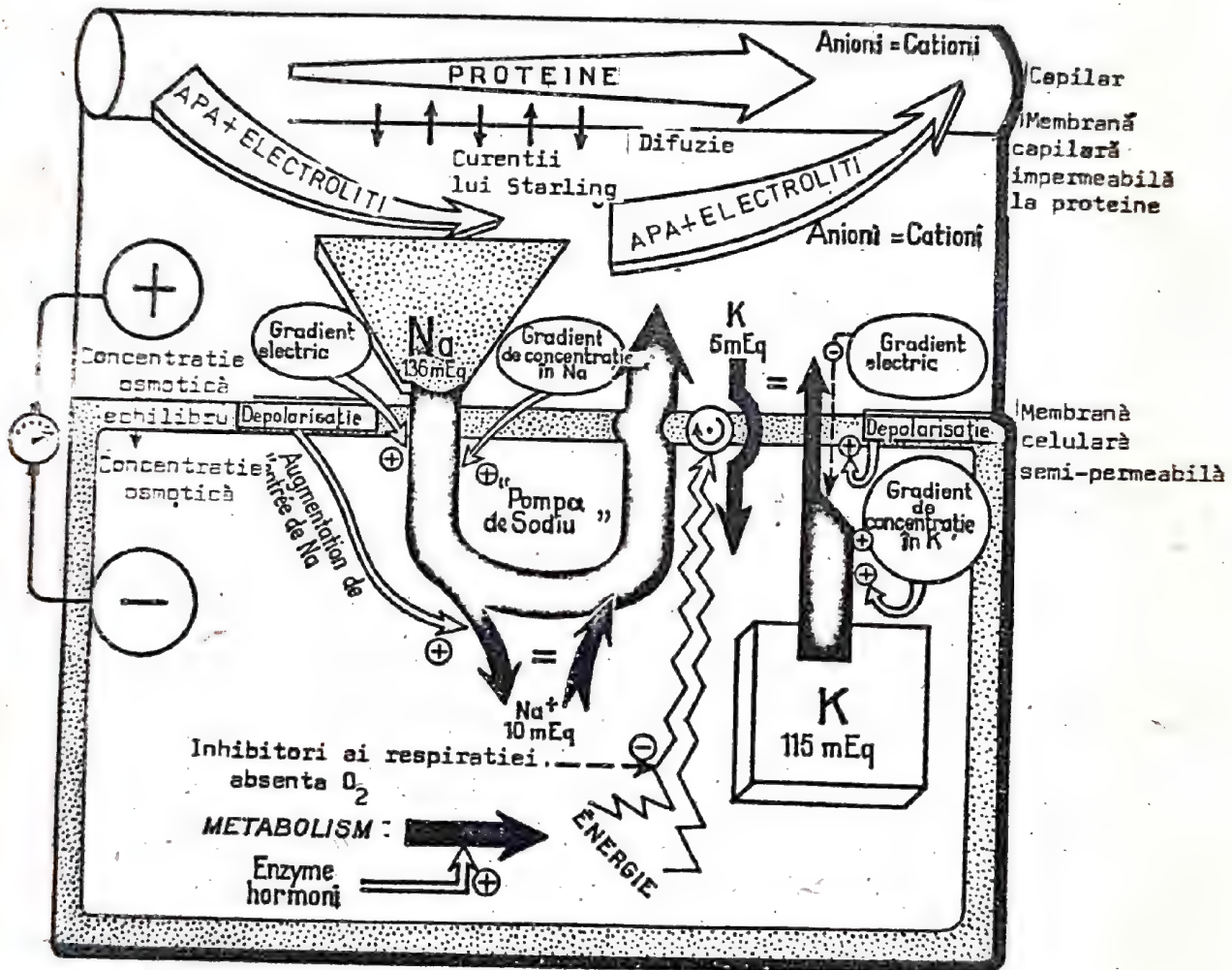


FIG 25 ECHILIBRU HIDROELECTROLITIC

In stare normală, balanța hidrică este asigurată prin:

a) reajustarea aportului de apă fie prin senzația de sete declanșată de uscăciunea bucofaringiană sau deshidratare intracelulară, fie prin senzația de sațietate, provocată printr-un mecanism osmotic.

Prin centril dipsogeni hipotalamici, din vecinătatea osmoreceptorilor lui Verney, și la creșterea presiunii osmotice

asociată unui aport scăzut de apă sau cu deshidratare celulară are loc o creștere a secreției de ADH, cu apariția simultană a setei. Aceasta este oprită de îndată ce aportul hidric este satisfăcut (sau excesul salin înlăturat). Inhibarea secreției salivare și uscăciunea bucală, care ar determina senzația de sete poate rezulta fie dintr-o hipo volemie, fie datorită secreției de ADH, însoțită ea nu este decât un factor de declanșare și nu de control. Se discută actualmente, din ce în ce mai mult, și de efectul dipsogen al angiotensinei ca unul din principalii polipeptizi vasopresori.

- b) Modificarea diurezei în special și în mică măsură a pierderilor survenite prin emonotoriile pulmonare, cutanate și digestive (fig. 26).

Eliminarea urinară a apei și odată cu ea a numeroși electroliți reprezintă un mijloc eficient de reglare a echilibrului hidro-electrolitic, supus în principal influențelor hormonale. Dintre acestea, cele mai active par a fi legate de hormonul antidiuretic (ADH) elaborat de nucleii supraoptic și paraventricular al hipotalamusului și depozitați în hipofiza posterioară, cât și de efectele indirecte ale aldosteronului asupra reabsorbției de sodiu, însoțită de cea a apei la nivelul tubilor distali (vezi aparatul excretor renal, fascicula II) (fig. 27).

- Hormonul antidiuretic (ADH). În general, secreția sa este provocată prin stimuli produși de privațiunea de apă sau pierderi de lichide. Hiperosmolaritatea ar declanșa secreția la depășirea pragului osmotic plasmatic de 287,3 mOsm/kg prin intermediul așa-ziselor "osmoreceptori hipotalamici", în timp ce hemoragiile acute ar provoca această stimulare chiar în prezența unei ușoare hipotonii, sugerând intervenția unor voloreceptori atriali inervați de pneumogastrie sau a unor "voloreceptori" localizați în pereții vaselor gâtului, (carotidele primitive) și a venelor pulmonare, interesați în secreția de aldosteron. De asemenea, secreția de ADH poate fi stimulată și în cazul diferitelor stressuri (traumatism, durere, anxietate, emoție), infecții acute, ortostatism, scăderea volumului sanguin intratoracic, respirație în presiune pozitivă, administrarea unor droguri (morfină, nicotină, acetilcolină, lebelină, barbiturice, anestezice generale). Din contra, frigul și ingestia excesivă de apă, inhibă secreția de ADH, iar

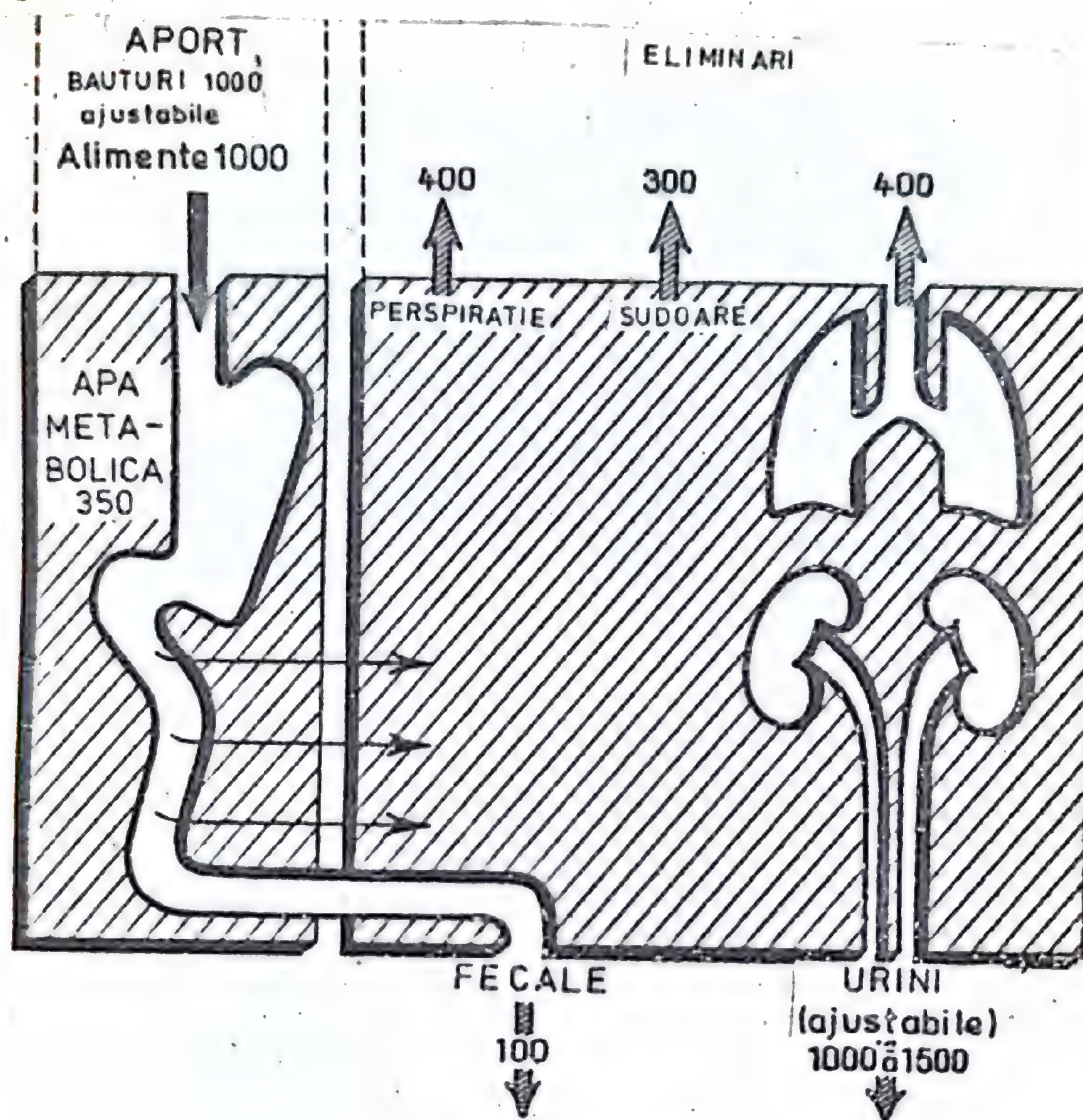


FIG 26 BALANTA HIDRICA

alcoolul etilic interferează eliberarea ADH-ului, ca răspuns la un stimul osmotic, ca și inhalatiile de CO_2 , clinestatismul și creșterea volumului sanguin intratarașic.

Acțiunea principală a ADH-ului se manifestă prin accelerarea absorbției apei, facultativ, plecând de la ansa lui Henle, tubul contort distal și chiar tubii colectori (vezi neorescrețiile hipotalamice).

Mecanismul celular de acțiune a ADH-ului ar avea la bază o modificare a stării fizice a membranei celulare, permițând tre-

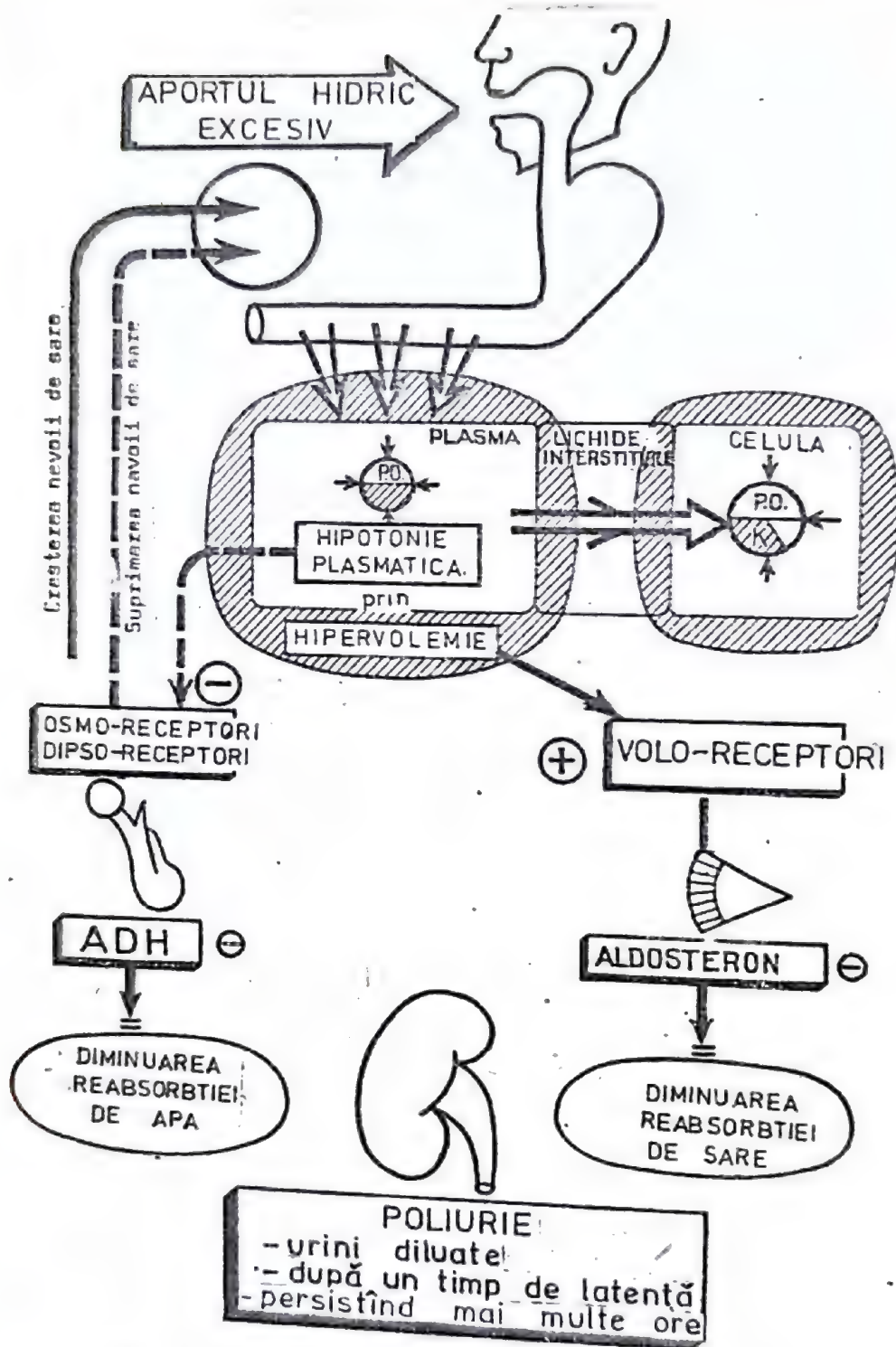


FIG 27 REGLAREA EXCESULUI HIDRIC

cerea accelerată a moleculelor de apă, printr-o acțiune "permisivă". Prin studii pe vezica de crab se sugerează intervenția unei protein-kinaze induse de ADH, care ar provoca fosforilarea unui constituen-
t al membranei, cu schimbarea structurală a acesteia și creșterea permeabilității la apă. Reproducerea efectelor ADH-ului prin inhibitori ai fosfodiesterazei și în prezența AMP-ului ciclic sugerează o mediere prin intermediul acestuia din urmă a efectelor "permissive" ale ADH-ului (fig. 28).

Inactivarea ADH-ului ar avea loc la nivelul țesuturilor, în plasmă și în special în ficat (50 %), de către polipeptidaze sugerând intervenția indirectă a acestuia la reglarea nivelului hormonal și în consecință a compartimentelor hidroelectrolitice.

- Aldosteronul. Secretat de celulele glomerulare ale corticoc suprarenalei, aldosteronul este lansat de către acestea în vederea participării la reglarea compartimentelor hidroelectrolitice prin factori multipli care ar acționa în ansamblul și adecuat circumstanțelor fiziologice. Alături de variațiile circadiene cu maxime în cursul dimineții, secreția de aldosteron este influențată de schimbările posturale, de hemoragiile acute, regimurile sărace în sodiu și bogate în potasiu, ca și de căldură, care prin sudăție provoacă pierderi crescute de săruri. Efectul direct al potasiului asupra creșterii aldosteronului ar constitui o apărare esențială a organismului, contra creșterilor bruște în aportul de potasiu, scăderile sodiului avînd un rol de mai mică importanță.

Se atribuie un rol important eficienței pompei cardiace și volumului sanguin, orice scădere a acestuia declanșînd apariția de stimuli în atrium și în sinusul carotidian, care pe cale vegetală pot ajunge la hipotalamus. Acesta ar participa la producerea persupusei "glomerulotrofine " epifizare (GTH), cît și a secreției de ACTH. Prin acțiunea sa "permisivă", ACTH-ul ar asigura sensibilitatea celulelor glomerulare secretoare de aldosteron la acțiunea altor stimulatori, iar GTH-ul ar facilita producția de minerale-corticoizi și aldosteron (fig. 29).

Numeroși cercetători pun în discuție actualmente intervenția sistemului renină-angiotensină în reglarea renală a secreției de aldosteron. În acest sens, diminuarea volumului sanguin ar stimula eliberarea reninei juxtaglomerulare, care acționînd asupra angiotensinogenului (alfa 2-globulină hepatică) plasmatic, se transformă în

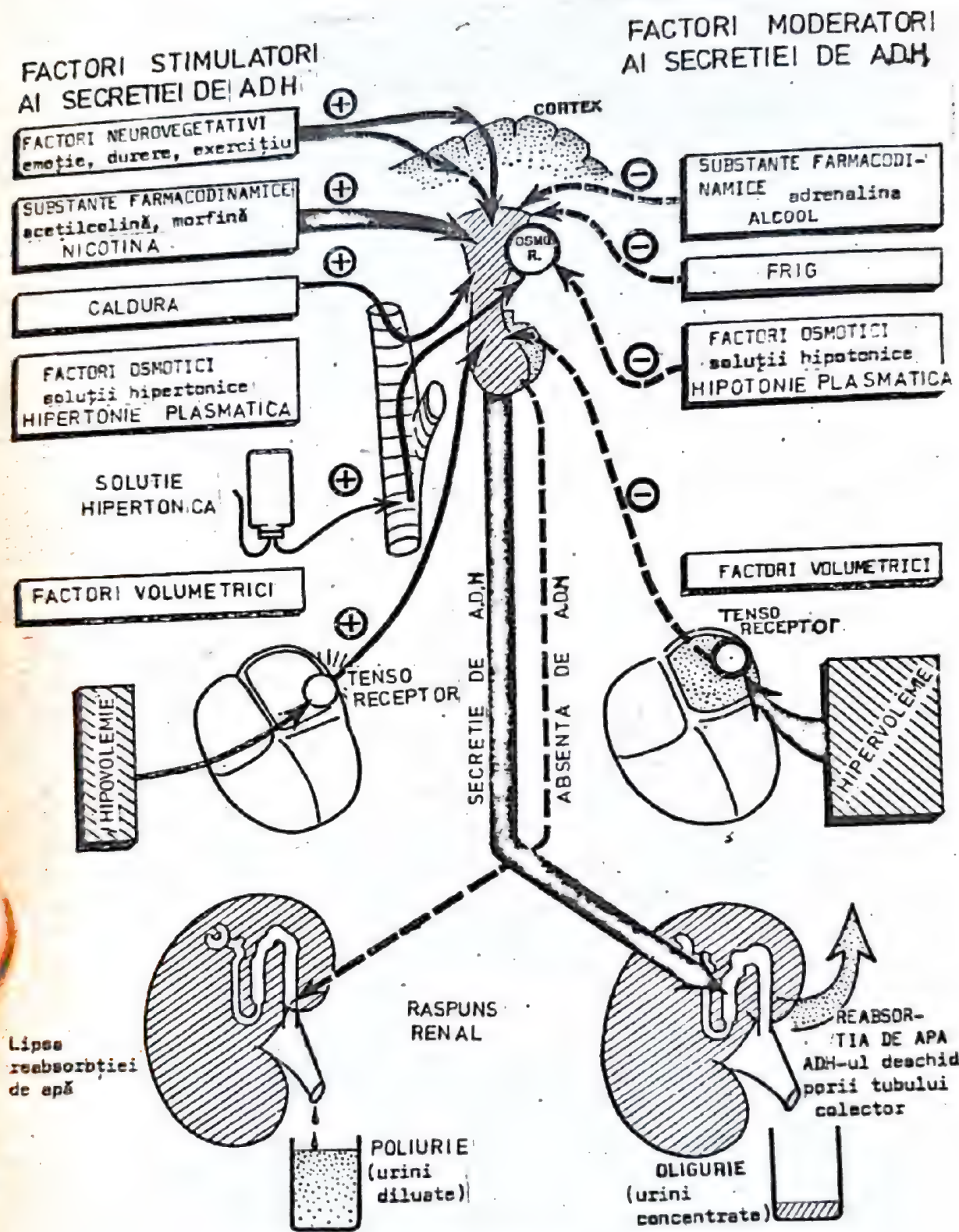


FIG. 28. REGLAREA SECRETIEI DE ADH

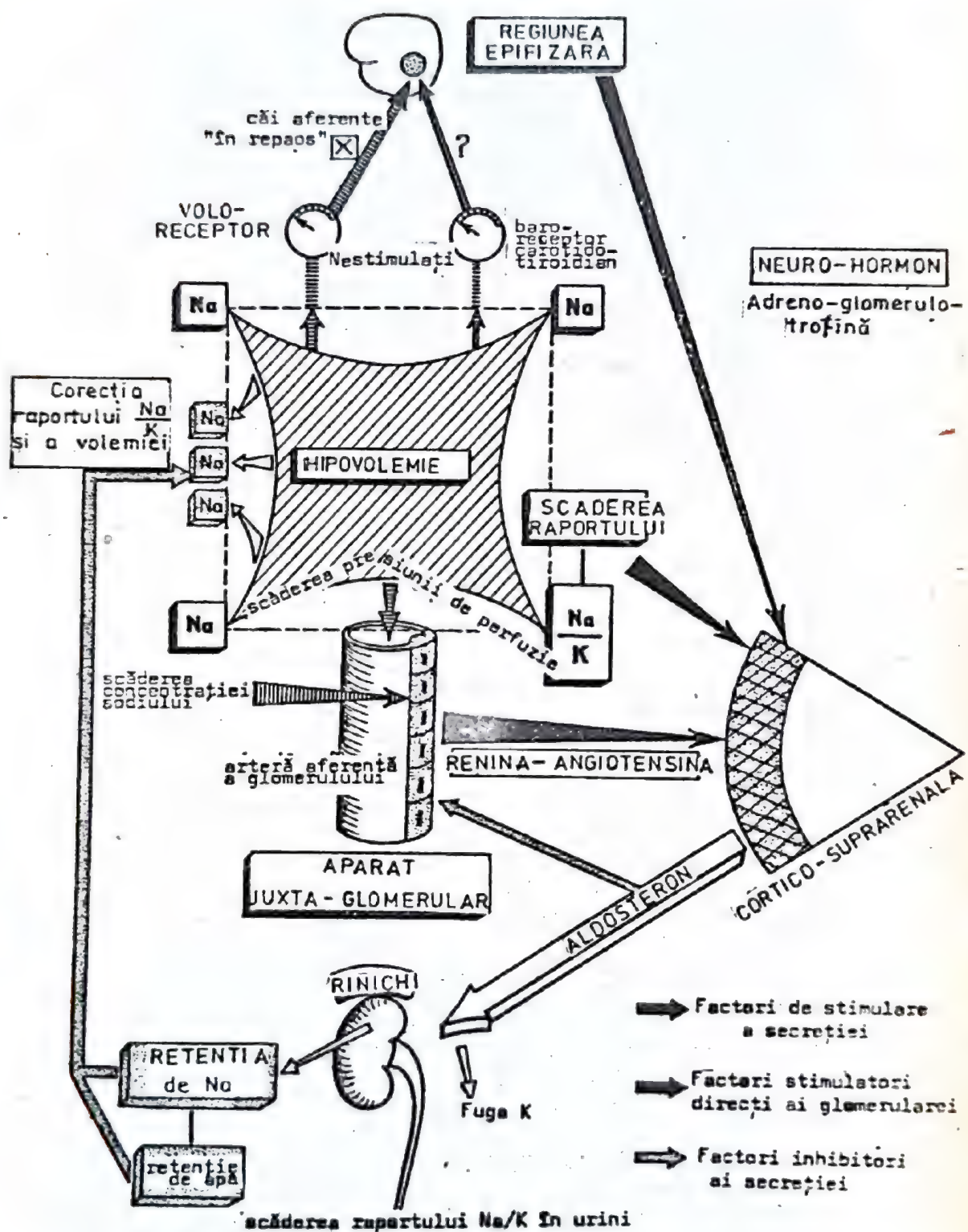


FIG 29 REGLAREA SECRETIEI DE ALDOSTERON

angiotensină I; în prezența unei enzime de conversie plasmatică aceasta trece în angiotensină II cu efecte vasoconstrictoare și stimulare a secreției de aldosteron.

Odată eliberat, aldosteronul crește reabsorbția de Na și apă în tubul distal renal, care corectând volemia scăzută suprimă stimularea celulelor juxtaglomerulare inițiatoare a circuitului reglator de aldosteron (fig. 30). De altfel, variațiile circa-

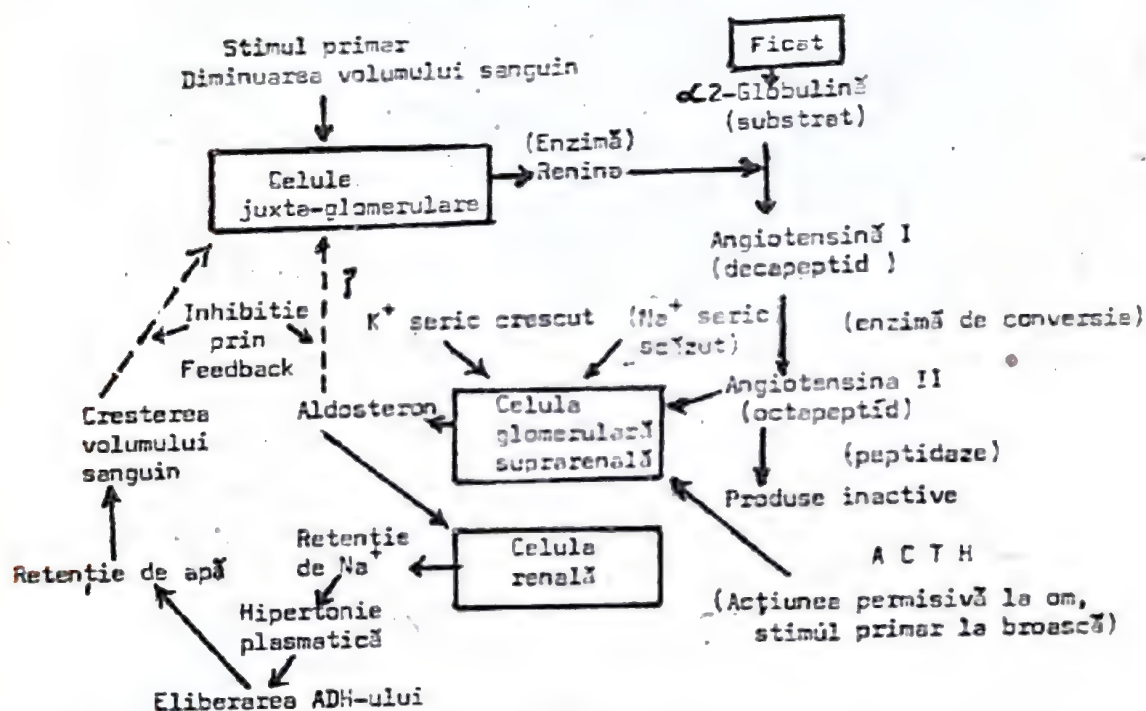


FIG. 30 - SCHEMA REGLĂRII RENALE A ALDOSTERONULUI (din Tepperman, 1976).

diene posturale, conform unor date experimentale, modificau atât activitatea reninei plasmatică (ARP), cât și a excreției aldosteronice. Mai mult, există argumente care sugerează o acțiune directă de "feed-back" a aldosteronului însuși și chiar a sodiului asupra celulelor juxtaglomerulare implicate în mecanismul reglator. (Hartroft, 1966, Laragh, 1972, Haulică și colab., 1974).

Alte cercetări prin măsurători paralele a aldosteronului, reninei și angiotensinei plasmatică par să demonstreze posibilitatea creșterii independente a concentrației plasmatică a aldosteronului, fără stimularea sistemului renină-angiotensină (Teppermann, 1976).

Acțiunea aldosteronului asupra echilibrului hidroelectro-

litic s-ar localiza în principal la nivelul rinichiului, reglând reabsorbția sodiului în schimbul cu hidrogenul la nivelul ansei lui Henle și cu potasiul sau hidrogenul la nivelul tubilor distali, proporțiile ionilor schimbați depinzând de disponibilitatea lor la nivelul celulei tubulare (fig. 31). Amoniuria este de ase-

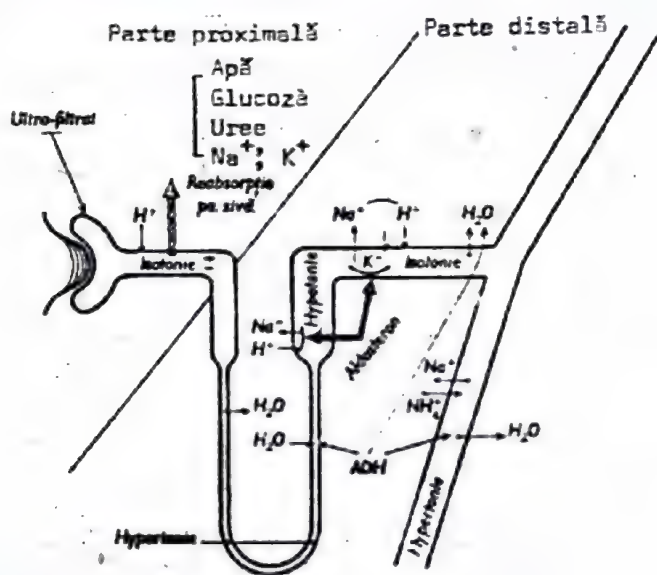


FIG. 31 ACȚIUNEA RENALĂ a A.D.H.-ului ȘI ALDOSTERONULUI

meni crescută prin scăderea potasiului intracelular. Aldosteronul poate modifica de asemeni, ca și ceilalți hormoni mineralo-corticoizi, excrețiile de electroliți în salivă, suc gastric, intestinal și sudare.

Mecanismul intim de acțiune la nivelul celular privind stimularea transportului de sodiu este încă discutat; cercetările pe vezica și pielea de amfibian; analoage tubilor distali contorți par să demonstreze o mediație prin sinteze de intermediari implicați în pompele active de sodiu. Se sugerează că aldosteronul ar

stimula sinteza unei "permeaze", necesară trecerii sodiului la pe-
lul mucoas, trecerea sa seroasă fiind dependentă de sistemul ATP-azic
activat de sodiu, K^+ și Mg^{++} . (fig. 32)

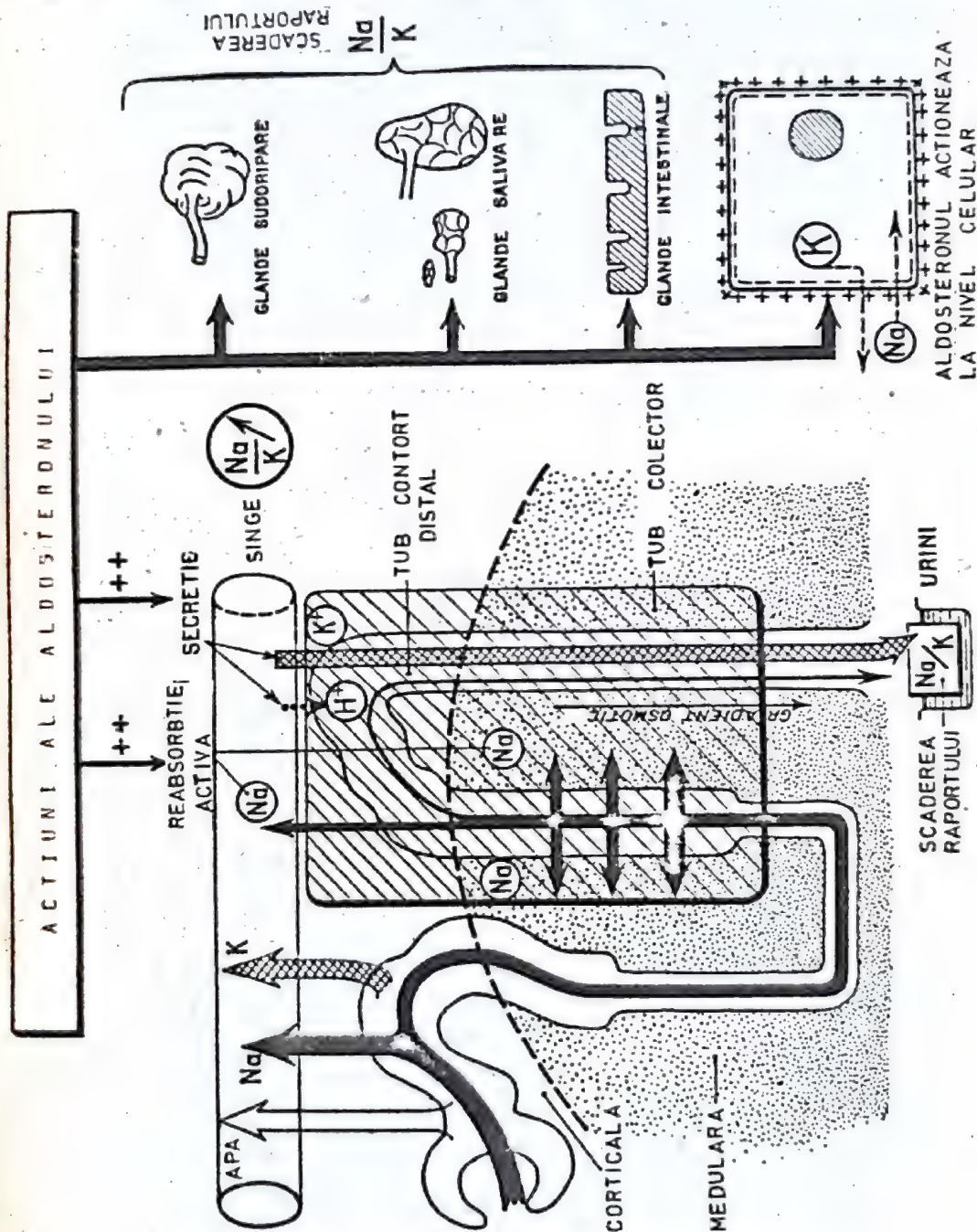


FIG 32 | ACTIUNILE ALDOSTERONULUI

Aldosteronul ar putea activa această pompă prin sinteza moleculei de ATP-ază sau prin activarea ei în prezența unei proteine indusă de aldosteron (AIP), dat fiind creșterea sintezei de ARN în nucleii celulelor unde se exercită acțiunea sa hormonală, actinomicina D sau puromicina suprimându-i efectul.

În ce privește reglarea volemiei compartimentul plasmatic este privilegiat: el este într-o oarecare măsură "compartimentul test" al organismului, deoarece osmo și volo-receptorii sînt direct sensibili. la variațiile de osmolaritate plasmatică și la volemie și în plus aparatul juxta-glomerular renal și zona glomerulară suprarenală este deopotrivă controlată prin factorii plasmatici.

În acest sens ADH și aldosteronul concură pe primul loc la reglarea acestui compartiment a cărui homeostazie este o necesitate vitală (fig. 33).

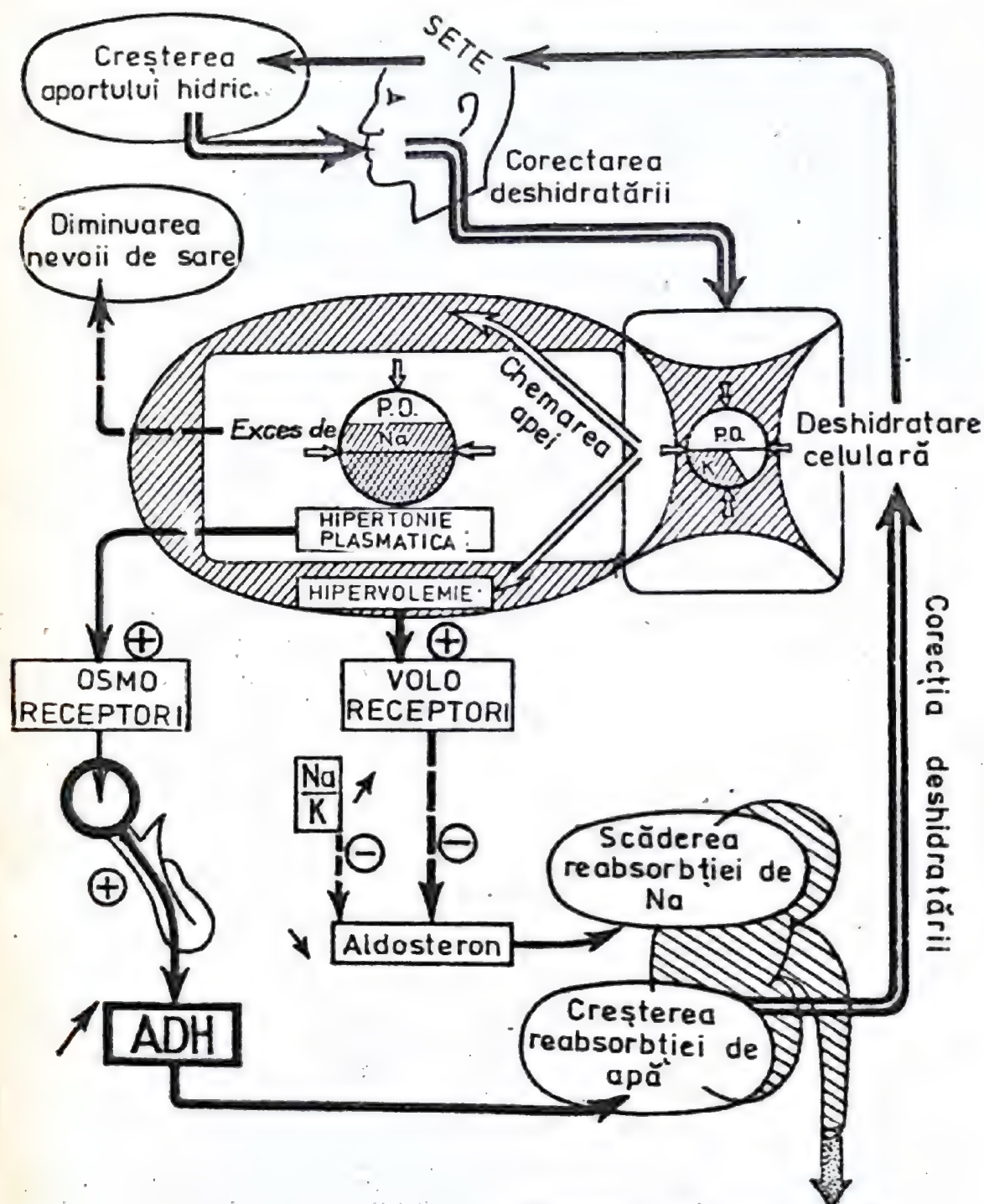
Alte influențe hormonale reprezentate de hormoni glucocorticoizi, somatotrop, tiroidian, medulosuprarenalieni, sexuali, cît și a insulinei s-ar exercita în diferite circumstanțe, atît direct asupra retenției hidroelectrolitice cuplate sau indirect prin intermediul zonelor "țintă".

Glucocorticoizii - stimulează reabsorbția de sodiu, favorizînd în același timp filtrarea glomerulară și inhibarea reabsorbției de apă, ceea ce ar explica efectul diuretic al cortizonului și hidrocortizonului. Secreția lor este sub dependența ACTH-ului și CRF-ului, care ar colabora astfel la reglarea hidroelectrolitică a mediului intern.

Hormonii medulo-suprarenali - adrenalina și noradrenalina, au un efect variabil asupra excreției renale a apei și sodiului prin mecanisme indirecte. Astfel, mici cantități de adrenalină cresc filtratul glomerular prin vasoconstricția arteriolei eferente și prin modificările tensiunii sistemice, stimulînd în același timp secreția de ACTH și în consecință de hormoni corticoizi.

Hormonul somatotrop - (STH) ar reține sodiul, potasiul și apa, retenția hidrosalină fiind observată experimental la acromegali și după administrare de STH, aceasta avînd probabil o medie-re aldosteronică.

Hormonul tiroidian - în condiții normale nu pare a avea vreo influență, excesul prin accelerarea catabolismului proteic



Excesul de sare va fi eliminată în urina cu prețul unei poliurii secundare

FIG. 33 REGLAREA EXCESULUI SALIN

determinând o pierdere de apă, calciu, fosfor și potasiu. Mixodematosisii supuși tratamentului substitutiv prezintă o diureză importantă, cu excreție de sodiu și ioni.

Insulina, favorizând încărcarea celulelor cu K, accentuează pierderile de Na, în timp ce glucagonul ar crește în ansamblu eliminările urinare de Na^+ , Cl^- , K^+ și și fosfat (PO_4).

Hormonii genitali. Fiziologia reproducției are răsunet asupra echilibrului hidromineral al întregului organism, în special în timpul ciclului genital, gestației și lactației. Creșterea greutateii, însoțită de o retenție de apă și sodiu în cursul fazei luteale de exemplu, contrastează cu ceea ce se petrece în cursul fazei folliculare a ciclului (vezi glandele sexuale). Sebelații prezintă un mare apetit pentru NaCl în timpul sarcinii, în timp ce corticosuprarenalele se hipertrofiază la numeroase specii de animale (șoarece, iepure, oaie). Hormonii estrogeni ar avea un efect de retenție hidrosodică, iar progesteronul, un efect natriuretic, contrar testosteronului care ar reține sodiul și în cantități mari potasiul, efect asociat probabil prin acțiunea sa anabelizantă proteică.

Există desigur relații precise între sexualitate și echilibrul hidromineral, dar datele existente la ora actuală sînt încă fragmentare și nu permit o schemă coerentă. Aceasta este valabilă și pentru intervențiile nervos-centrale, asupra cărora numeroși cercetători pun problema existenței unei glomerulo-corticotrofine specifice de origine nervoasă. Astfel, observarea în clinica umană a unei hipernatremii după leziunea hipotalamică și a unei diureze saline după diverse leziuni a sistemului nervos central rămîn încă fără explicație, ca și apariția unei diureze apoase în migrene, tahicardii paroxistice, dureri colicative sau oligurie provocată de somn și inducerea unei diureze abundente sau a unei oligurii pe cale reflex condiționată.

În geneza acestor modificări ar putea fi incriminate unele influențe nervoase cu efectele directe asupra circulației renale și glandelor endocrine sau prin intermediul funcției hipotalamo-hipofizare. Punerea în joc în același timp a reglării aldosteronului s-ar putea face în acest caz probabil într-o manieră indirectă, printr-o modificare a debitelor sanguine de-a lungul diverselor pături vasculare, așa încît sistemul renină-angiotensină

- 152 -

să poată induce o secreție sau retenție de renină într-un mod cu totul neadecvat (Tepperman, 1976).

În ce privește epifiza, ar interveni în schimburile de Na și K, dar prin intermediul secreției de aldosteron. Aceasta pare a fi implicată în reglarea secreției de aldosteron printr-un mecanism încă neclarificat, mai ales că natura epifizară a glomerulocorticotrofinei lui Farrell (1958) este puțin încă sub semnul întrebării (fig. 34).

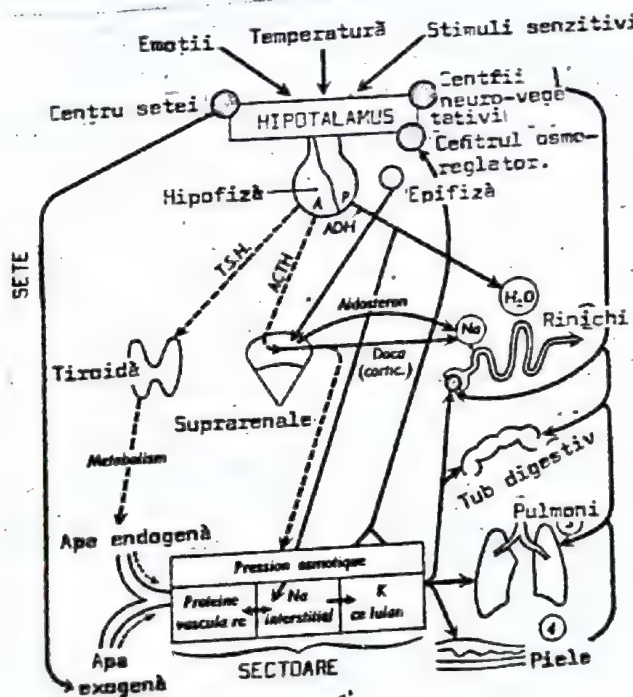


FIG 34

MECANISME GENERALE DE REGLARE A FLUXURILOR HIDROELECTROLITICE
(după Stolkovski, 1957)

pe
(1
vapr
frse
prni
li
(5
foe,
fri
fil
sis
cal
uriasi
dir
ex
jos
cor
sfr(8
508

HOMEOSTAZIA CALCICA

Reprezentând aproximativ 1 % din greutatea corpului, calciul total este repartizat în proporții diferite în 4 compartimente și anume : calciu plasmatic (100 mg/l); calciu osos (1 kg), calciu interstițial (75 mg/l); calciu intracelular (nivel variabil și foarte scăzut. (fig. 35).

CALCISTATUL SANGUIN

Calciul care circulă în sânge se găsește numai în plasmă precum și de ultrafiltrare sau dializă permițând separarea lui în fracțiuni :

a) Calciul nedifuzabil (35 mg/l), legat de proteinele serice (3/4 albumine și 1/4 globuline). Acesta nu poate traversa prin capilarele renale sau plexurile coroide.

b) Calciul difuzibil (65 mg/l) se găsește sub formă ionizată, cu un rol considerabil în coagularea sanguină, excitabilitatea neuromusculară și ritmicitatea cardiacă. O mică fracțiune (5 %), neionizată, existând sub formă de complecși, de citrat, fosfați și de diverși acizi organici.

La mamifer, adult și normal, serul sanguin conține 0,09-0,12 g/l de Ca sau 5 mEq/l, cu mici variații anuale și o scădere progresivă cu vârsta. Constanța calcemiei se explică prin schimbările și echilibrul care se păstrează între sânge pe de o parte, sistemul osos și țesuturi pe de alta, direct dependente de aportul calcic (exogen și endogen) cît și de eliminările calcice (fecale, urinare, sudorale, lactice) (fig. 36).

a) Aportul calcic. Nevoia de calciu de 0,1 g/24 h este asigurată din sursele alimentare, prin ingerarea a 1000 mg/zi, din care sînt absorbite intestinal 700 mg/zi; în afara aportului exogen provenit prin absorbția intestinală, un rol important îl joacă calciul sanguin de natură endogenă, 300 mg/zi provenit din compartimentul osos, în care aproximativ 5000 mg Ca scheletic sînt "schimbabile" cu lichidul extracelular.

b) Eliminările de calciu au loc prin materii fecale (800/900 mg din care 600 mg/zi sînt excretate pasiv de tubul digestiv), prin urini (100-250 mg/zi), prin sudoare (50-150 mg/zi,

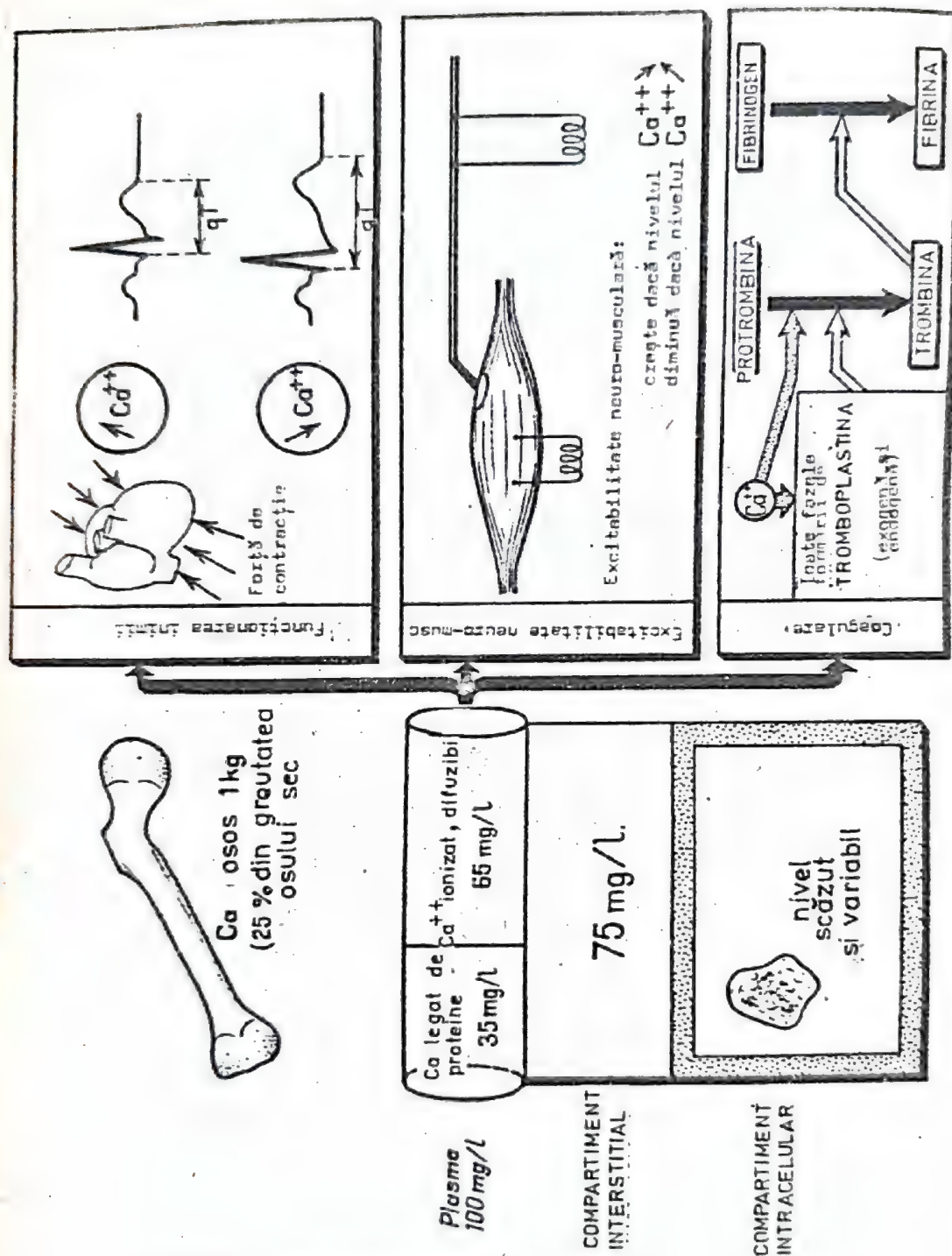
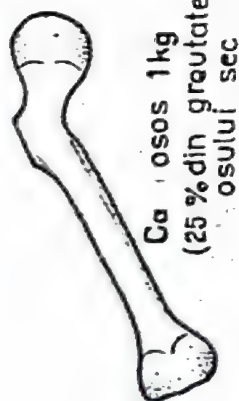


FIG 35 COMPARTIMENTELE CALCIULUI



pat

sch
sis
leo
fn
eso
abs
ral

sin
tin
(se
și

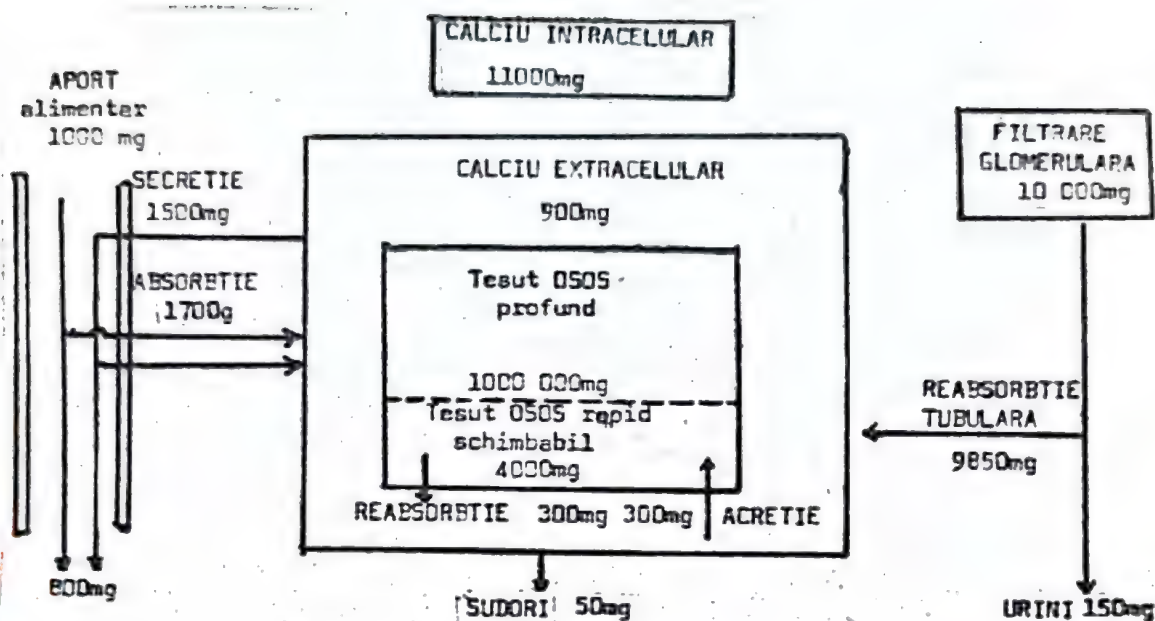


FIG 36 - MODEL TEORETIC AL HOMEOSTAZIEI CALCICE (din Vallery-Radot, 1973)

putând chiar ajunge la 300-400 mg/zi) și prin lapte (3000 mg/zi).

MECANISME REGLATOARE A HOMEOSTAZIEI CALCICE

Constanța calciului plasmatic este direct dependentă de schimburile calcice care se realizează permanent între sânge și sistemul osos captarea și cedarea continuă a calciului osos, având la funcția de necesitățile fiziologice. Evitarea unor consecințe în sensul deficitului sau excesului de mineralizare a structurilor osoase este posibilă prin intervenția echilibrului permanent între absorbția intestinală a Ca și pierderile fecale, urinare și sudorale.

Intr-adevăr mecanismele care controlează aceste pierderi sînt susceptibile de adaptare în sensul creșterii absorbției intestinale a Ca și scăderii eliminării fecale a Ca de origine endogenă (secrețiile prin sucurile digestive și celulele intestinale), cît și a celei renale în cazul unei carențe calcice și invers în cazul

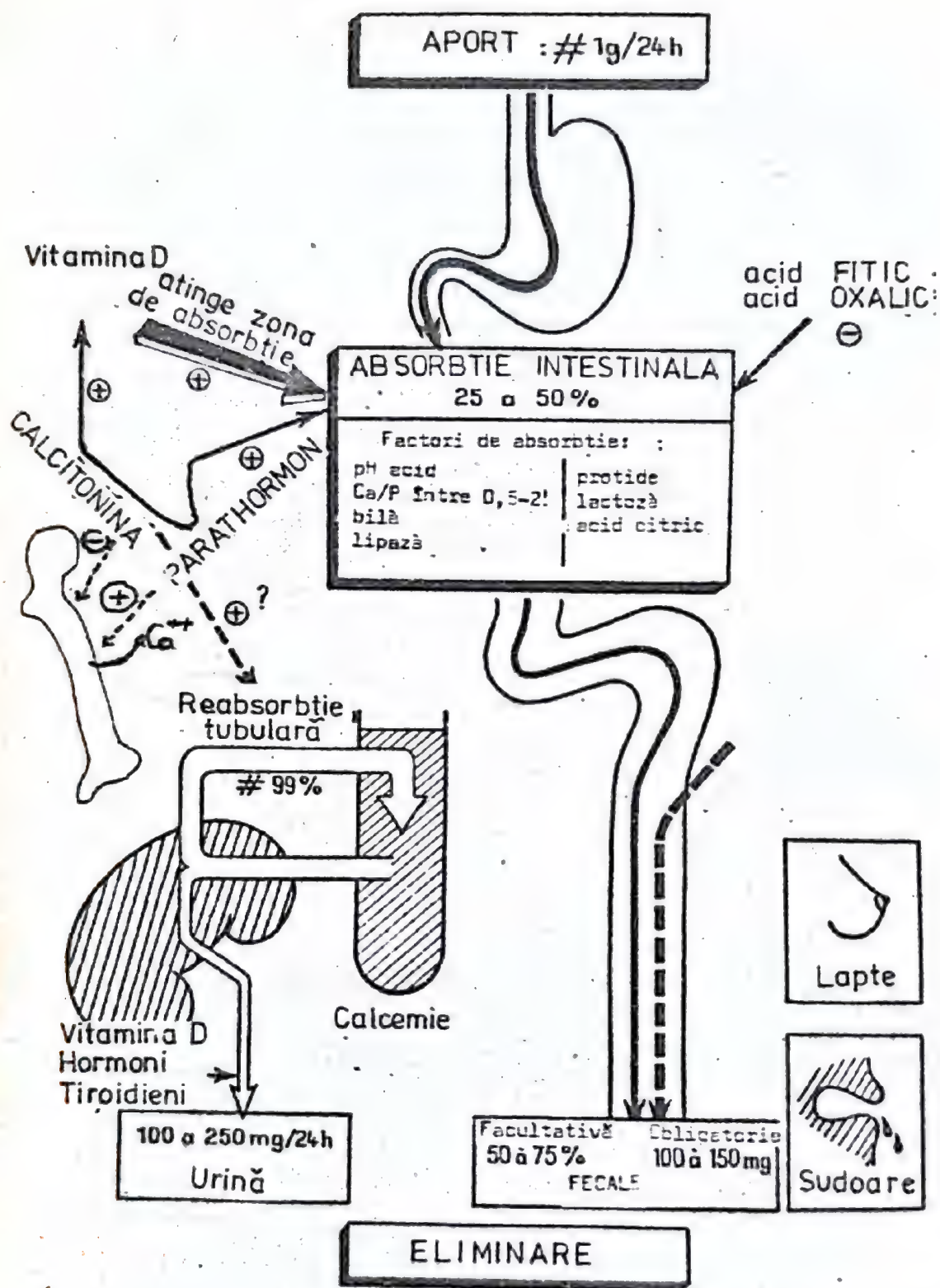


FIG 37 BALANTA CALCICA

excesului(fig. 37)

Această putere de adaptare este limitată de: 1) mărimea „Ca schimbabil” conținut în organism (Poop calcic); 2) echilibrul între fosforul și calciul sanguin (raportul fosfo-calcic); 3) capacitatea reglatoare a factorilor hipo sau hipercalcemianți.

1. Cunoscut și sub denumirea de „fond comun calcic” sau „pool calcic”, Ca schimbabil are o valoare la adult de aproximativ 6500 mg, fiind constituit din Ca plasmatic difuzibil, Ca lichidelor interstițiale, o fracție a Ca țesuturilor moi și o fracție a Ca din os. Reînnoirea Ca „în pool”, cunoscută sub numele de „turnover calcic” este normal în jurul a 1100 mg/zi la adult. Această reînnoire este exprimată prin egalitatea intrărilor în „pool” ($A+O^-$) și ieșirilor din acesta ($O+U+F+S$), în care A =Ca ingerat absorbit prin intestin (300 mg/zi), O^- = Ca eliberat de os prin resorbție osoasă fiziologică (800 mg/zi); O^+ = fixarea Ca osoasă (800 mg/zi); U = Ca urinar (150 mg/zi); F = Ca fecal al secrețiilor digestive (150 mg/zi); S = Ca sudoral (50 mg/zi) (fig. 38)

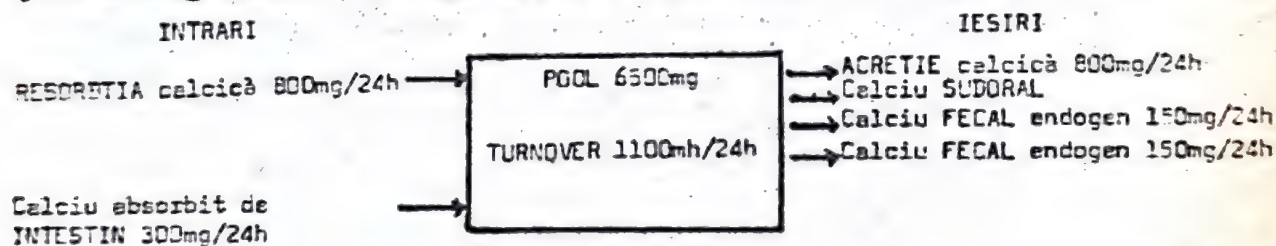


FIG 38 "TURNOVERUL" CALCIULUI ÎN ORGANISM (din F. Vallery-Radot și colab., 1975)

În mod normal, la adult bilanțul calcic este echilibrat, calciul eliminat (fecal + urinar) fiind egal cu Ca ingerat (alimentar) adică : $CaF+CaU = CaI$. La copil, al cărui schelet este în curs de creștere și la femeia însărcinată a cărei fetus își calcifică scheletul în cursul ultimilor luni de sarcină, bilanțul calcic este pozitiv.

Printre factorii variației calcemiei observate în patologie, intervin mai ales : 1) cantitatea de Ca absorbit prin intestin; 2) diferența între resorbția calcică și fixarea calcică; 3) eliminarea urinară a Ca.

2. Atât existența unui raport fosfo-calcic din alimentație între 1,5-2 (un exces fosfat precipită calciul) cât și a unei fosforemii în limite normale (27-45 mg/l la adult și 45-60 mg/l la copil) atrag după sine păstrarea unui nivel calcic normal, ori o scădere a fosfatului serie declanșând creșterea fluxului de calciu

apre mediul intern prin activarea resorbției osoase.

În numeroase circumstanțe de altfel concentrația calciului variază invers proporțional cu cea a fosforului, produsul (Ca^{2+}) (HPO_4^{2-}) rămânând constant.

3. Factorii reglatori. Dintre aceștia, parathormonul sintetizat în paratiroidă și cholecalciferolul (vitamina D_3), sintetizat în piele intervin pentru creșterea calcemiei și a Ca extracelular și intracitoplasmic cu diminuarea în intramitochondrial, în timp ce calcitonina (secretată predominant de celule C tireoidiene) are o acțiune inversă, hipocalcemiantă.

Primele două accentuează resorbția osoasă, iar al treilea o încetinește sau o blochează. Parathormonul deprimă bilanțul calcic, iar celelalte două substanțe îl ameliorează. Controlul coordonat al homeostaziei calcice analog sistemelor „aservite” se realizează tocmai prin colaborarea suplă și continuă a celor două sisteme hormonale conectate prin „circuitul calcic” (fig. 39).

Când nivelul calciului circulant scade, secreția hormonală a glandei paratide este stimulată și celulele producătoare de calcitonină sunt inhibitate, evidențiind rolul calcemiei însăși

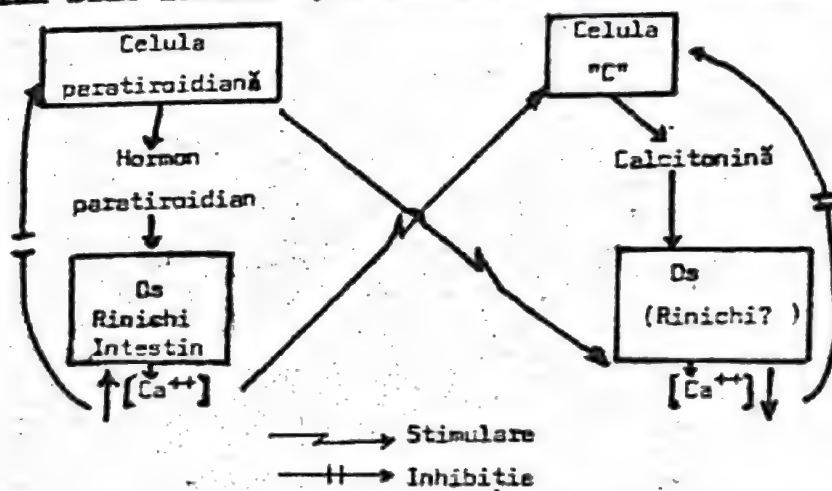


FIG 39 - CONTROLUL HORMONAL AL HOMEOSTAZIEI CALCICE
 (din Tepperman, 1976)

în declanșarea și colaborarea adecuată a sistemelor hiper și hipocalcemice în vederea păstrării „calcistatului” sanguin. Când Ca^{++} se ridică deasupra nivelului de echilibru, secreția de calcitonină este stimulată și cea a paratiroidiei este inhibată. Hormonul paratiroidian mărește nivelul Ca^{++} circulant acționând

asupra osului, intestinului și rinichiului (vezi paratiroida).

Calcitonina produce scăderea Ca în sânge, acționând în special asupra osului, oprindu-i catabolismul (vezi tiroida). Astfel, Ca^{++} însuși, care este elementul reglat, funcționează ca propriul său semnal pozitiv (calcitonina) și negativ (PTH). Informația care acționează în retur asupra glandelor de control este corecția perturbației Ca controlat.

Astfel, când un nivel prea ridicat de Ca revine la normal, atunci dispare stimularea celulelor secretoare de calcitonină, în același timp cu inhibarea celulelor paratiroidiene.

În acest caz dacă o hipocalcemie este corectată, efectele inverse se produc imediat asupra celulelor secretoare.

Pentru conturarea ansamblului reglator calcistatic, se impune prezentarea citorva date cu totul sumare privind mecanismele intime ale efectelor hiper sau hipocalcemice la nivelul „țintelor” tisulare, legate de parathormon, colecalciferol (D_3) prin derivatul său fiziologic activ 1-25 dehidro- D_3 și calcitonină.

Parathormonul. Efectul hipercalcemiant al acestuia este în principal obținut printr-o accelerarea resorbției osteoclastice și periosteocitare a sărurilor minerale din os, crescând deopotrivă citogeneza, activitatea și durata osteoclastelor și diminuarea activității osteoblastelor. În același timp eliberarea Ca osos ar fi favorizată de PTH prin stimularea formării de citrat și lactat, stimularea fagocitozei osteoclastice, eliberarea enzimelor lizozomale osteoclastice și periosteocitare și a celor care atacă matricea preosasă (colagenaza) odată cu inhibarea sintezei de proteine și a ARN-ului în osteoblaste cît și a stimulării sintezei unor proteine transportoare de calciu în țesutul osos.

Acțiunea osteorezorbantă a parathormonului este frînată prin avitaminoza D și hipomagnezemie în timp ce acidoza, tiroxina, vitamina A și heparina o stimulează.

Modul intim prin care se produc multiplele sale efecte nu este pe deplin cunoscut, dar se știe cel puțin că activitatea parathormonului implică o intervenție a AMP-ului ciclic și a Ca^{++} ca dublii „mesageri secundari” și a unei ATP-azei Ca-dependente insensibilă la ouabaină (fig. 40).

Cît privește acțiunea sa la nivel intestinal și renal,

parathormonul stimulează deoprtrivă absorbția calciului, la ambele nivele. Stimularea absorbției intestinale a calciului, este potențată de prezența vitaminei D, aceasta fiind indispensabilă integrității sistemului de absorbție a calciului.

Absorbția intestinală a calciului este favorizată de un raport fosfocalcic cuprins între 0,5-2 și de prezența protidelor cu care formează complecși absorbabili "calciu-fosfor-peptide", cît și de prezența lactozei, a acidului citric și de o bună absorbție lipidică, în timp ce acidul oxalic, acidul fitic, absența bilei sau lipazei pancreatice o diminuează.

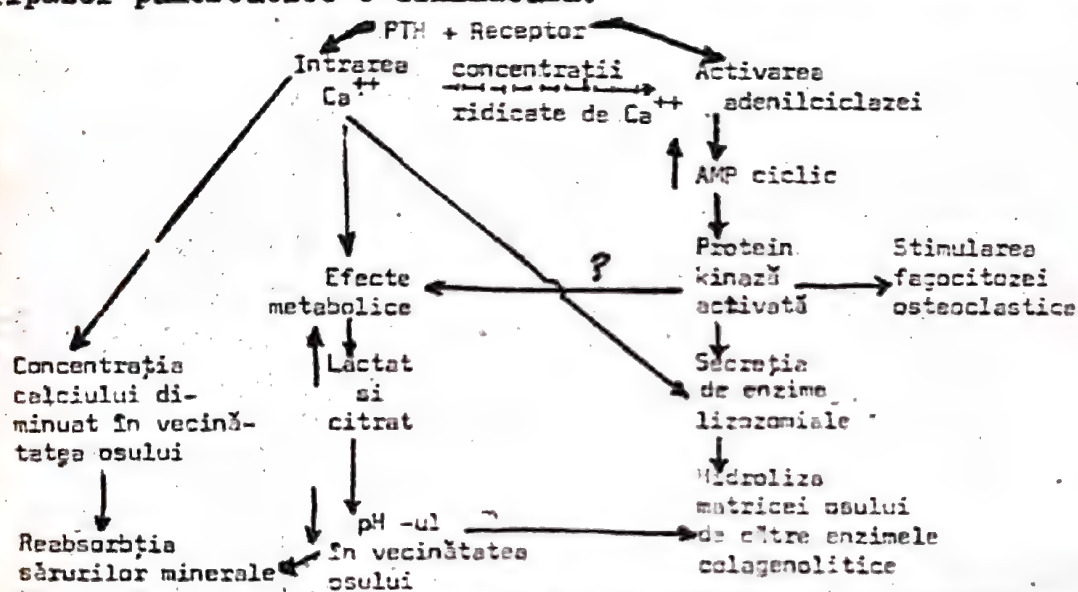


FIG. 40 MECANISMUL IPOTETIC AL ACȚIUNII PARATHORMONULUI (din Tepperman, 1976)

Hormonul paratiroidian crește reabsorbția Ca la nivel renal scăzînd în același timp reabsorbția fosfatului filtrat prin intervenția AMP-ciclic. Aceste două efecte pot fi considerate ca elemente a răspunsului întregului corp la pericolul scăderii calcemiei.

Astfel creșterea reabsorbției calciului prin tubi renali se face în așa fel că hiper calciuria care o însoțește este mai mică în cazul hiper calcemiei de origine paratiroidiană în raport cu cea produsă de alte cauze.

Fosfaturia prin diminuarea PO_4 seric (hipofosfatemia) favorizează introducerea unei cantități mai mari de Ca în mediul intern scăzînd inhibarea resorbției realizate în mod obișnuit printr-un nivel de PO_4 normal (45 mg/l). De altfel, parathormonul acționează mai bine la un nivel scăzut de fosfat, ceea ce reprezintă o altă modalitate de a explica tendința fosfatului de a inhiba

resorbția osoasă, de unde importanța raportului echilibrat între fosforul și calciul sanguin. Aceasta cu atât mai mult, cu cât calciul reglează în același timp conversia metabolismului calciferolului, cunoscut sub numele de 25-hidroxicolecalciferol (25-OHD_3) în $1\text{-}25\text{-di-OHD}_3$, dotat cu acțiuni puternic stimulatoare a absorbției intestinale a Ca și mobilizării lui osoase. La un nivel ridicat al fosfatului, ca în insuficiența renală, creșterea calcemiei sub 9 mg % determină stimularea paratiroidelor, care la rândul lor încearcă să coboare nivelul fosfatului și să echilibreze calcemia.

În esență, excesul de parathormon antrenează o hipercalcemie de 130-150 mg/l, o hipofosfemie sub 10-20 mg/l, însoțite de o hipercalcimie și o hiperfosfaturie.

Colecalciferolul - Vit.D₃ . Acesta face parte alături de calciferol (vit.D₂) din derivații de ergosterol din complexul vitaminei D. Asocierea hipovitaminozei D unei hipocalcemii și resoluția unei hipofosfemii cît și rahitismului și osteomalaciei indică acțiunea sa în constanta calcemiei, fiind bine cunoscute efectele sale asupra absorbției calciului intestinal și a celei de fosfor, secundară primului, în paralel cu efectele sale stimulatoare asupra resorbției osoase.

Mecanismele prin care absorbția intestinală a calciului activă este facilitată în prezența vitaminei D sînt imperfect cunoscute, precizîndu-se doar necesitatea unei ATP-aze intestinale, Ca-dependente în regiunea duodenului și partea superioară a jejunului, cît și a sintezei unei proteine intestinale vitamin D - dependente care leagă calciul (CaBP calcium binding protein).

Este probabil că astfel de "proteine de transport" ar fi de asemenea sintetizate în prezența vitaminei D în os și în rinichi, explicînd astfel acțiunea facilitatoare a acesteia asupra sistemelor de transport celulare a Ca la nivelul absorbției intestinale, a mobilizării Ca în osul profund prin acțiunea "permisivă" de favorizare a reabsorbției osoase parathormonice și stimulării posibile a reabsorbției renale, în special a celei de fosfat. Creșterea în același timp și a filtrării glomerulare a Ca^{++} are loc prin creșterea calcemiei ca urmare a creșterii reabsorbției sale intestinale.

Se pare că între Ca, parathormon și vitamina D (ca an-

sambla de vit. D_1 , D_2 , colecalciferol- D_3 (și metabolizii săi activi 25-OH- D_3 și 1-25-OH- D_3) există o strinsă legătură și intercondiționare funcțională. Astfel, parathormonul ar produce creșterea calcemiei prin efectele sale asupra osului și rinichiului și în același timp prin absorbția intestinală a calciului, stimulând sinteza derivatului cel mai activ al vitaminei D, reprezentat de 1-25 dihidroxicolecalciferol, (1-25-di OHD $_3$) încît parathormonul este esențial la acțiunea vitaminei D, care la rîndul său permite o deplină manifestare a efectelor parathormonului (Tepperman, 1976).

Calcitonina - Denumită inițial "tirocalcitonină", prin semnalarea ei la nivelul celulelor tiroidiane "C" (Perse, 1966), numele actual a rămas "calcitonină" prin descoperirea celulelor secretoare "C" și la nivelul paratiroidelor și a timusului. Hipercalcemia stimulează secreția sa așa cum hipocalcemia o diminuează. Fapt interesant, gastrina stimulează eliberarea de calcitonină, iar ingestia unor cantități de calciu care nu provoacă creșterea perceptibilă a calcemiei, declanșează apariția calcitoninei în ser. Aceasta ar putea fi considerată ca o secreție preventivă a calcitoninei ce poate fi declanșată indirect de unul sau mai mulți hormoni peptidici gastrointestinali. Așa cum concentrația scăzută a fosfatului extracelular potențializează efectele parathormonului, fosfatul seric crescut mărește răspunsul hipocalcemiant la calcitonină.

Calcitonina inhibă deopotrivă majoritatea acțiunilor parathormonului: eliberarea de Ca prin resorbția osoasă, producerea de lăptat, excreția de hidroxiprolină. În același timp:

- 1) ea rămîne eficientă și în absența parathormonului;
- 2) actinomicina D nu-i împiedică acțiunea;
- 3) ea este activă și în caz de carență în colecalciferol- D_3 .

Inhibiția resorbției matricei osoase ar fi secundară inhibării resorbției minerale osoase, de către calcitonină care suprimă accesul enzimelor colagenolitice la matrice. Cel puțin indirect, calcitonina nu intervine în producerea AMP-ului ciclic stimulată de PTH. Este posibilă o stimulare de către calcitonină a unei pompe de Ca din membrana celulară, avînd drept consecință diminuarea activității enzimelor intracelulare calciu-sensibile și eventual stimularea adenil-ciclazei, inhibată de calciu; în paralel, ea ar interveni astfel în modificarea echilibrului ionic între

citoplasmă și organitele intracelulare.

Calcitonina are de asemenea acțiune hiperfosfaturiantă, care ar putea proveni în parte dintr-o reacție de hiperfuncție paratiroidiană secundară unei hipocalcemii, neexcluzind în același timp acțiunea sa inhibitoare directă asupra reabsorbției tubulare de fosfor, dat fiind persistența sa la animalul paratiroidectomizat.

Este de remarcă că calcitonina antagonizează parathormonul în ce privește efectele lor fiziologice asupra calcemiei și are o acțiune sinergică a efectelor PTH-ului asupra rinichiului. Este posibil ca aceasta ar avea un efect direct asupra rinichiului, favorizând excreția urinară de Ca^{++} și Na^+ .

În esență, calcitonina determină hipocalcemie și hipofosfatemie, însoțită de creșterea calciuriei și fosfaturiei, oprirea catabolismului oses reprezentând acțiunea sa majoră, avind o sinergie cu parathormonul pentru fosfor și antagonică cu acesta asupra Ca^{++} (fig. 40 A)

Cît privește interrelațiile celulare ale celor 3 hormoni reglatori ai homeostaziei calcice, acestea sînt complexe, senzele "țintă" de acțiune variind pentru fiecare din ei. Tubul renal și osteocitul sînt "ținte" comune pentru toți cei trei hormoni, în timp ce mucoasa intestinului subțire rămîne sensibilă în principal la 1-25-dihidroxicolecalciferol (metabolit al vitaminei D_3). În elaborarea lor particulară în vederea reglării adecuate a homeostaziei calcice, nivelul calcemiei și raportul acesteia cu fosfate-mia par să joace un rol hotărîtor.

Alte influențe hormonale. În afara "triumviratului" hormonal prezentat, calcemia și fosfate-mia pot fi influențate în special de mecanisme indirecte, în prezența hormonilor sexuali (androgeni, estrogeni), corticosteroizilor (glucocorticoizii), hipofizari, (ACTH, BTH, GTH), pancreatice (insulina și glucagonul) cît și de hormonul tiroidian.

1. Androgenii - par să favorizeze osteogeneza și retenția fosforului și calciului prin stimularea anabolismului proteic, în timp ce estrogenii posedă un efect mai puternic asupra retenției Ca și mai puțin a fosforului, dar fără modificarea calcemiei.

Ovariectomiile, insuficiențele ovariene și menopauza ar explica astfel osteoporozele ce le însoțesc. La păsări se observă înaintea ovulației o creștere a calcemiei, acțiunea estrogenilor naturali asupra Ca necesitând probabil concursul paratiroidelor, alături de cea a hormonilor tiroidieni și hipofizari. În ce privește intervenția hormonilor sexuali la mamifere, asupra calcemiei, la ora actuală se dispune doar de date dispersate și controversate.

2. Hormonii corticosuprarenali - și în special glucocorticoizii favorizează mobilizarea Ca, având un efect osteoporotic prin țepirea matricei osoase; cortizonul în doză mare reduce reabsorbția tubulară de fosfat, scăzând fosfatemia și prin aceasta sensibilizând acțiunea parathormonului; sînt bine cunoscute de altfel fracturile spontane la om provocate prin administrarea prelungită de cortizon.

3. Hormonii hipofizari își exercită efectul prin intermediul secrețiilor stimulante. STH-ul favorizează o balanță pozitivă a Ca^{++} și PO_4^{---} prin accelerarea sintezei proteice la nivelul osului și asupra cartilajului.

4. Hormonii pancreatici și în special insulina ar produce scăderea fosfatemiei, indirect prin creșterea utilizării celulare a glucozei.

5. Hormonul tiroidian ar influența excreția digestivă și urinară a Ca, cu o creștere a fosfatemiei, balanța negativă a Ca din hipertiroidie s-ar explica astfel prin creșterea nevoilor de Ca în condițiile unui metabolism crescut, însoțit uneori chiar de alterări scheletice și hipercalcemie în urma resorbției osoase.

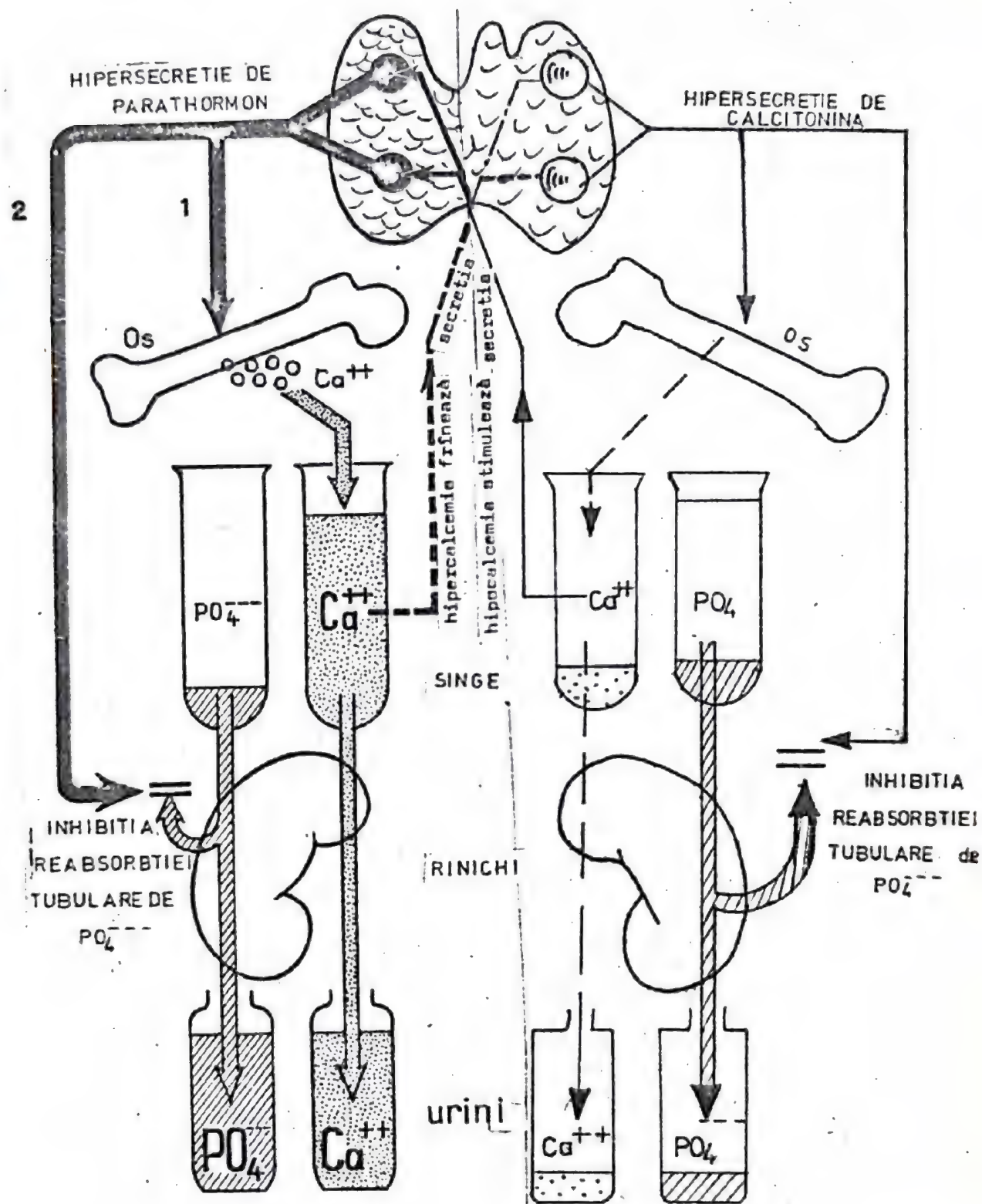


FIG 40-A REGLAREA CALCEMIEI

FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS

DATE INTRODUCTIVE

Sistemul nervos reprezintă ansamblul morfo-funcțional de centri nervoși și căi de conducere, care realizează funcția de coordonare și integrare într-un tot unitar a activității tuturor părților componente ale organismului (celule, țesuturi, sisteme) precum și funcțiile de relație ale organismului cu mediul ambiant la care acesta trebuie să se adapteze.

În cadrul sistemului nervos se pot distinge, pe criterii anatomo-funcționale, o porțiune centrală, reprezentată de axul cerebro-spinal și o porțiune periferică, reprezentată de sistemele ganglionare și ansamblul terminațiilor nervoase periferice.

Totalitatea sistemelor senzitive-senzoriale afectate sensibilității exteroceptive, proprioceptive, vizuale, acustice etc., precum și sistemele motorii destinate aparatului locomotor, alcătuiesc sistemul nervos somatic. În cadrul acestui sistem, scară cerebrală reprezintă elementul coordonator dominant. Sistemul nervos vegetativ, destinat doar reglării activității organelor interne (mușchi netezi, mușchi cardiaci, glande etc.) reprezintă o entitate distinctă. Dacă sistemul nervos somatic stabilește legăturile dintre organism și mediu, sistemul nervos vegetativ stabilește legăturile dintre organele aceluiași organism. Centrii coordonatori ai sistemului nervos somatic sunt situați numai în interiorul nevraxului, în timp ce în cazul sistemului nervos vegetativ se găsesc în afara nevraxului, la nivel ganglionar. Centrii nervoși somatici se distribuie uniform și etajat de-a lungul întregului ax cerebrospinal, în timp ce nucleii vegetativi au o distribuție neuniformă, aglomerându-se în unele sectoare. Această distribuție diferă de la simpatie la parasimpatie (vezi capitolul respectiv).

FIZIOLOGIA NEURONULUI

I. DATE SUMARE DE HISTOFIZIOLOGIE NEURONALA

Faptul că sistemul nervos este alcătuit din entități celulare distincte, cu viață biologică independentă, cuplate într-un ansamblu funcțional unitar, a fost enunțat pentru prima oară în cadrul teoriei neuronului de Ramon y Cajal. Ulterior, Sherrington, emitând conceptul de sinapsă a clarificat modalitatea de conectare plastică a neuronilor în ansambluri funcționale cu rol în captarea, prelucrarea și stocarea informațiilor din mediu precum și în emiterea deciziilor necesare adaptării organismului la acest mediu.

Ca unitate morfofuncțională și genetică elementară a sistemului nervos, neuronul prezintă o citoarhitectonică adaptată acestei funcții. Fără a mai relua unele date deja prezentate în capitolul de fiziologie celulară este necesar totuși să reamintim următoarele :

Neuronii sînt celule prevăzute cu prelungiri abundente, de lungimi variate - unele foarte mari. Li se poate prin urmare distinge un corp (somă, pericarion) și o gîrlă de prelungiri (axon, dendrite) (fig. 41).

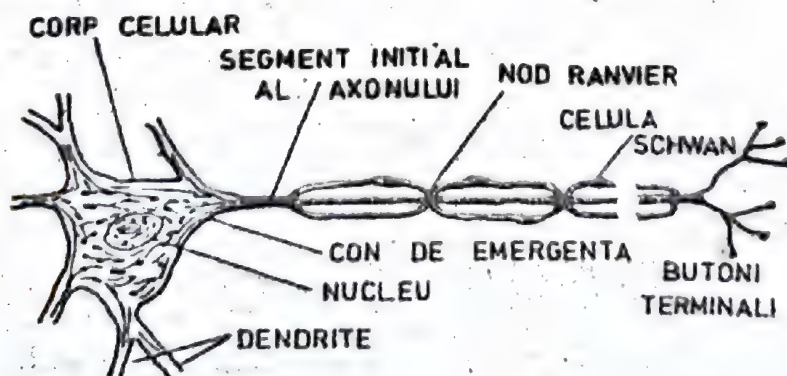


Fig. 41

Reprezentare schematică a unui neuron

A. STRUCTURA PERICARIONULUI. In corpul celulei neuronale se regăsesse majoritatea structurilor descrise anterior in capitolul de fiziologie celulară.

Membrana neuronală. Invelișul periferic al neuronului reprezintă o diferențiere citoplasmatică destinată în același timp delimitării, dar și comunicării cu mediul pericelular. Organizarea moleculară a membranei neuronului ca și cea a altor membrane excitabile sau nu, a constituit obiectul a numeroase încercări de modelare. Unul dintre cele mai larg acceptate modele este cel al "mozaicului lichid" elaborat în ultimii ani de Singer și Nicolson. Conform acestui concept membrana ar fi alcătuită dintr-o matrice fosfolipidică bimoleculară, cu grupările polare (hidrofile) orientate spre periferie și cele apolare (hidrofobe) orientate spre centrul structurii. În această matrice sînt încluse molecule proteice care pot sau nu traversa totalitatea grăsimii stratului lipidic. În acest mod, suprafața membranei prezintă o alternanță de structuri proteice și fosfolipidice ce-i conferă un aspect "mozaicat". Unele elemente ale acestui mozaic lichid se repetă cu regularitate, reprezentînd subunitățile de bază, din a căror asamblare se constituie membrana. Alte elemente, cu o dispunere variabilă, ar reprezenta specializări membranare, în vederea realizării unor funcții specifice (fig. 42). Acceptarea unui astfel de model prezintă certe avantaje. Modelele anterioare, rigide nu beneficiau de gradul de plasticitate al acestei structuri. Selectivitatea permeabilității membranare, condiție primordială a supraviețuirii și funcționalității celulare, nu poate fi explicată în alte modele decît dacă se acceptă existența unor structuri complexe, rigide, cum ar fi perii, ce presupun orientări spațiale complicate ale complexelor lipoproteice, realizate cu mari consumuri energetice. Acceptarea modelului Singer-Nicolson permite reconsiderarea fenomenelor de permeabilitate membranară. Acestea pot fi privite ca translații realizate prin modificări de conformație, cu consumuri energetice relativ reduse în condițiile unei structuri aflate în continuă mișcare.

Nucleul și alte organite celulare (reticul endoplasmatic, ribozomi, aparatul Golgi, condriomul, lizozomi) sînt bine

reprezentate la nivelul neurenului fără a prezenta particularități evidente. Apar în schimb anumite diferențieri specifice cum ar fi corpusul Nissl și neurofibrilele.

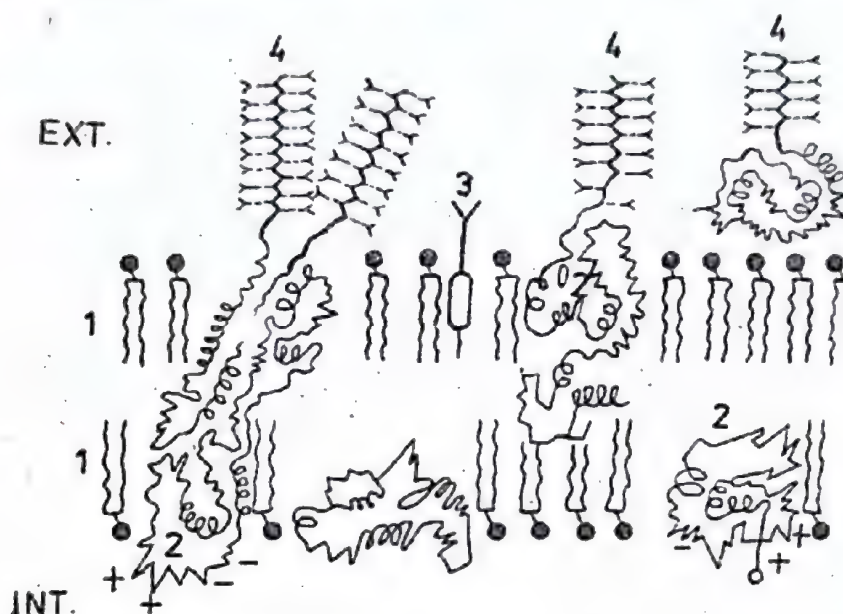


Fig.42 - Membrana celulară - modelul mezaicului lichid :

- | | |
|--|---|
| 1- dublu strat de fosfolipide
cu grupările polare spre
exterior și lanțurile de
acizi grași spre interior | 2- proteine globulare
3- glicolipide
4- glicoproteine |
|--|---|

Corpusul Nissl (substanța tigroidă) reprezintă o diferențiere specific neuronală a reticulului endoplasmatic. Sînt formați din rînduri paralele de tubuli avînd numeroși ribozomi atașați. Îndeplinesc funcții importante în procesele metabolice și în special în sinteza proteică.

Neurofibrilele : sînt agregate proteice filamentoase mai mult sau mai puțin complexe. Asemenea structuri au fost observate și în alte tipuri de celule (nevroglia). Neurofibrilele reprezintă de fapt artefacte constituite prin agregarea unor ultrastructuri, sub acțiunea fixatorilor și celeranților utilizați în microscopia optică. Aceste structuri evidențiate la mi-

crescospul electronic sînt neurofilamentele și neurotubulii :

Neurofilamentele : distribuite abundant în toate segmentele neuronului, sînt agregate de subunități proteice globulare dispuse longitudinal. Au un diametru de 80-100 Å (Fig.43).

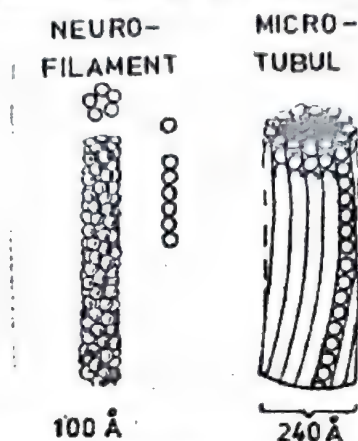


Fig.43 - Infrastructura neurofilamentelor și microtubulilor.

Neurotubulii (microtubulii) : sînt structuri tubulare cu un diametru mult mai mare (240 Å) formate dintr-un perete dens și o zonă centrală mai clară.

Semnificația funcțională a acestor structuri nu este descădată bine precizată. Li se atribuie un rol de suport (schelet) fibrilar intraneuronal. Neurotubulii, ce par a fi o diferențiere a reticulului endoplasmatic, ar putea avea rol în activitățile sintetice și transport neuronale. Tubulina, proteina de constituție a acestor structuri, pare a fi implicată în transportul axonal de substanțe cu rol trofic.

Caracterele secretariei ale neuronului : Există neuroni cu structuri și funcții asemănătoare cu cele ale celulelor glandulare. Acești neuroni, descriși în sistemul hipotalame-hipofizar, prezintă toate caracteristicile structurale și funcționale ale oricărui neuron (granulații Nissl, neurofibrile, sinapse la nivelul somii și dendritelor, geneza potențialelor de acțiune, excitabilitatea electrică, etc.). Alături de aceste particularități tipice neuronale, celulele din categoria citată prezintă și anumite trăsături distinctive. Axonii se termină în apropierea unui vas de sînge. În pericariu, aparatul Golgi produce granule de secre-

ție care se conglomerează, formând picături și vezicule ce migrează în lungul axonului, la a cărei extremitate își varsă conținutul hormonal spre teritoriul vascular. La aceste aspecte particulare, se adaugă și constatarea, mai generală, a faptului că majoritatea covârșitoare a neuronilor transmit influxul nervos prin intermediul unor substanțe mediatore (noradrenalină, acetilcolină, dopamină, etc.). Procesul de producere, sinteză și eliberare a acestor substanțe este, cu excepția destinației finale, extrem de asemănător cu cel observat în neuronii cu așa zisă activitate glandulară. Se poate considera prin urmare neuronul ca fiind în general o celulă dotată cu capacități de neuresecretie; celulele complexului hipotalamo-hipofizar reprezintă doar un caz particular de diferențiere majoră, în sens endocrin.

B. PRELUNGIRILE NEURONULUI

Dendritele : în forma cea mai tipică sînt prelungiri scurte, mai groase la bază și ramificate abundant. Conțin mitocondrii, rețicul endoplasmatic, granulații Nissl, neuretubuli. Din punct de vedere funcțional sînt prelungiri celulepete.

Axonul (fibră nervoasă) : element conductor al influxului nervos prin excelență, axonul este elementul cel mai caracteristic al neuronului. După structura învelișului, fibrele nervoase se pot clasifica în două mari categorii : mielinizate și amielinice.

Fibrele nervoase mielinizate : sînt formate din cilindrax, axolemă, teacă de mielină, teacă lui Schwann (neurilema).

- Cilindraxul este format din citoplasmă (axoplasmă) conținînd neurefilamente, neuretubuli și alte organite inclusiv mitocondrii - lipsesc corpusculele Nissl.

- Axolema reprezintă o continuare a membranei neuronale de la nivelul pericarioului.

- Teaca de mielină este un înveliș de natură lipoproteică întrerupt din loc în loc de strangulațiile (nodurile) Ranvier (fig.44). Spațiul dintre două noduri Ranvier (internodul) este

constant pentru aceeași fibră. Teaca de mielină se formează

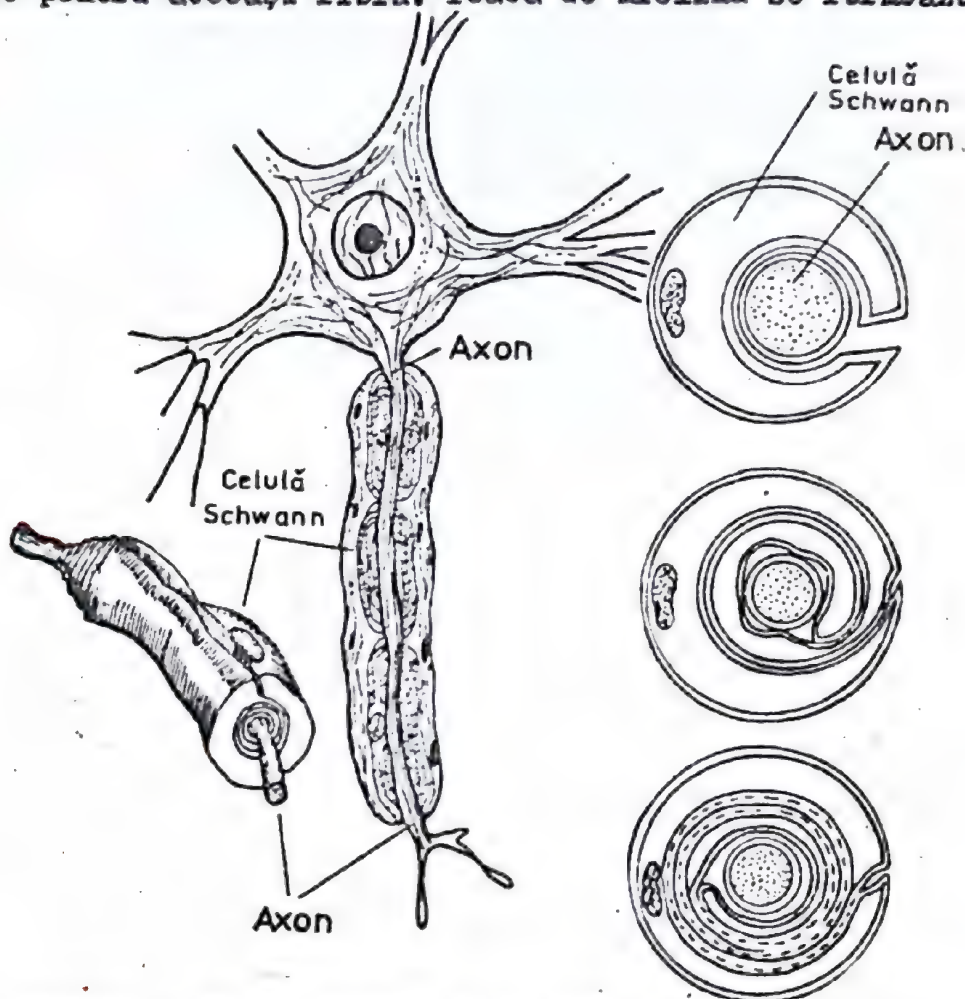


Fig.44 - Fibră nervoasă mielinizată. Rolul celulei Schwann în formarea tecii de mielină prin înfășurare.

datorită rulării în spirală a celulelor Schwann din care dispare citoplasma. Nodul este zona de contiguitate între celulele Schwann învecinate. La acest nivel axolema este denudată.

Fibrele nervoase amielinice (fibre Remak) sînt lipsite de mielină, au un diametru în general redus și sînt acoperite de o teacă Schwann, care este frecvent comună pentru cîțiva axoni (10-15).

3. TIPURI DE NEURONI : cea mai utilizată clasificare a neuronilor, în afara celei funcționale (neuroni motori, sensitivi, interneuroni) este clasificarea bazată pe numărul și dispu-

nerea prelungirilor. Ținând cont de acest criteriu se disting neuroni bipelari, unipelari și multipelari (fig.45).

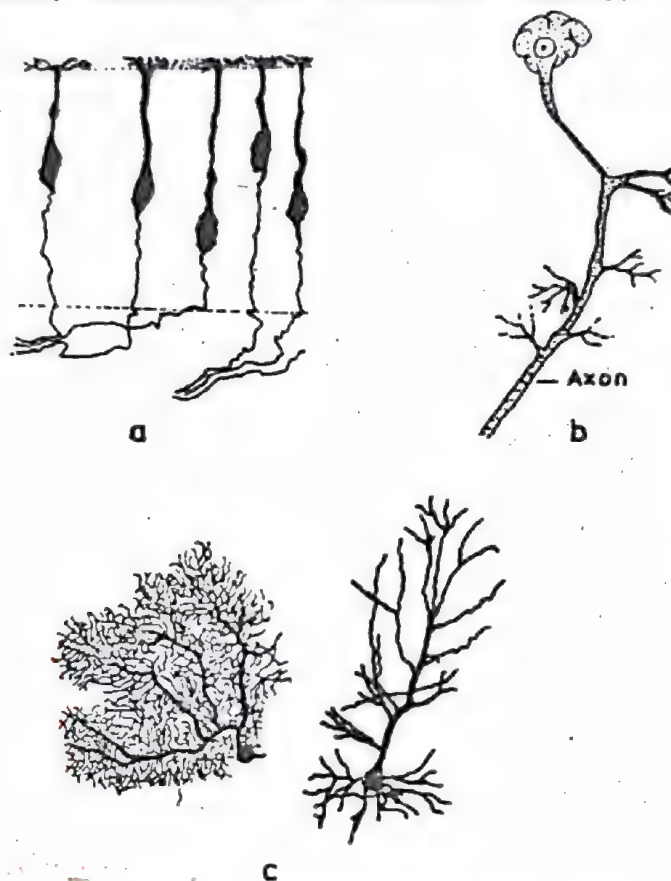


Fig.45- Tipuri de neuroni : a) bipelari
b) unipelari
c) multipelari

D. NEVROGLIA

Neuronii nu alcătuiesc decât o parte din masa totală a țesutului nervos reprezentată în majoritate de un ansamblu de celule de susținere, fibre și substanță intercelulară cunoscut sub genericul de nevreglie sau glie. S-au descris pînă în prezent numeroase tipuri de celule gliale. Mai semnificative din punct de vedere al funcționalității neuronale par a fi : macroglia (astreglia, nevreglia astrocitară), oligodendreglia, microglia (mesoglia), nevreglia endimară și nevreglia periferică (celule

Schwann și alte tipuri (fig.46).

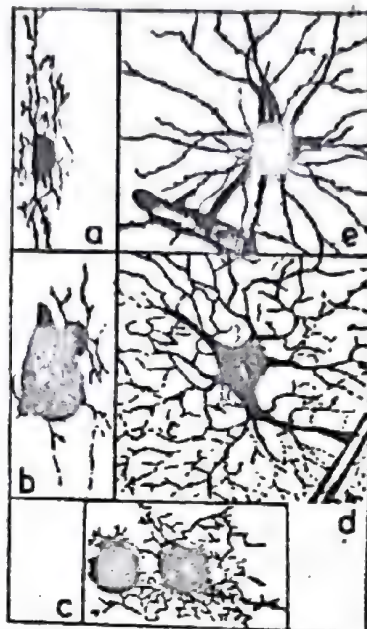


Fig. 46 - Tipuri de celule gliale :

a,b) oligodendroglia; c) microglia; d,e) astrocite

Aceste celule formează membrane perivasculare și perineuronale (bariera hematoencefalică), furnizează teaca de mielină, formează lama ce limitează sistemul cavității hematoencefalică, joacă rol fagocitar și de cicatrizare etc.

E. FORMAREA, DIFERENTIAREA ȘI CREȘTEREA NEURONILOR

Neuronii derivă din celulele germinale ale plăcii neurale ectodermice, care se transformă în neureblaști apolari (lipsiți de prelungiri). Prin migrări succesive, își ocupă poziția definitivă. În acest interval apare întâi axonul și apoi arborizarea dendritică (neureblaști polari). Maturizându-se, neureblaștii își dezvoltă toate caracteristicile neuronului adult. Creșterea axonului este strâns legată de un transport axonal celulelifer de substanțe sintetizate la nivelul pericarionului. Proteinele, o parte dintre mediatori, mitocondriile și alte substanțe sunt antrenate de acest flux axonal spre terminația axonală, a cărei creștere e asigurată.

Separarea unei părți din axon de pericarion, prin compresiune sau ligatură, determină apariția unor fenomene de de-

degenerescență anterogradă a extremității izolate (degenerescență Walleriană) dar și a porțiunii proximale (degenerescență retrogradă), urmate de fenomene de regenerare. Degenerescența anterogradă de tip wallerian demonstrează rolul traficului exercitat de pericarion prin fluxul axonal, asupra prelungirilor nervoase. Degenerescența retrogradă însoțită de cromatoliză (distrugerea granulațiilor Nissl) apare sub influența solicitării intense a funcției de proteosinteză neuronală, în cursul fenomenelor de reparație tisulară. Regenerarea terminației secționate începe la scurt timp după secțiune. Din bontul proximal apar numeroase prelungiri foarte fine, ce se alungesc rapid și pătrund în interiorul tecii Schwann rămase după degenerescența Waller, pe care o cuprind în întregime. Din aceste filamente doar unul singur reface complet vechiul traiect nervos și contactele sinaptice. În acest moment restul fibrelor de neoformație dispar, iar axonul rămas se îngreșează și își reface teaca de mielină. Dacă fibrele nu pătrund pe vechiul traiect nervos, ele se dezvoltă haotic, formând ghemuri de fibre, ce reprezintă adesea sursa unor dureri cicatriciale violente. Menținerea tecii extremității degenerate în apozitie cu bontul proximal, reprezintă o condiție esențială a refacerii traiectului nervos. La nivelul sistemului nervos central fibrele distruse nu pot restabili vechile conexiuni, fapt important în rezultatele obținute prin intervențiile neurochirurgicale. În această direcție s-au depus eforturi considerabile, ce au dus la izolarea unor factori umorali cu rol în activarea creșterii și multiplicării elementelor nervoase, cum ar fi de exemplu "factorul de creștere nervoasă" (NGF) descris de Rita Levi Montalcini.

II. PROPRIETATI FUNCTIONALE FUNDAMENTALE ALE NEURONULUI: EXCITABILITATEA SI CONDUCTIBILITATEA

Particularitățile structurale și metabolice ale neuronului și prelungirilor sale sunt subordonate funcției sale fundamentale de a prelua și transmite mesaje, asigurând reacția adaptativă integrată a organismului la condițiile mediului înconjurător. Datorită acestui fapt se consideră că excitabilitatea și conductibilitatea sunt principalele caracteristici functionale neuronale. Ambele pot fi privite ca reprezentând proprietăți și

moduri de răspuns ale membranelor excitabile. Se știe că orice modificare indusă la nivelul acestor membrane determină modificări de permeabilitate urmate de schimburi ionice ce alterează repartiția sarcinilor electrice între mediul extra- și cel intracelular. În acest mod, membrana excitabilă iese din starea de echilibru caracteristică repausului și devine sediul unor modificări de potențial electrochimic caracteristice stării de activitate. Expresia cea mai evidentă și simplă de urmărit a intrării neuronului în acțiune rămâne manifestarea electrică. În aceste condiții este ușor de înțeles de ce tehnicile electrofiziologice ocupă un loc de prim ordin în studiul și înțelegerea funcției neuronale.

Aceste tehnici au fost detaliate în capitolul de fiziologie generală (vezi vol.I - fig.47,48,49,50) .

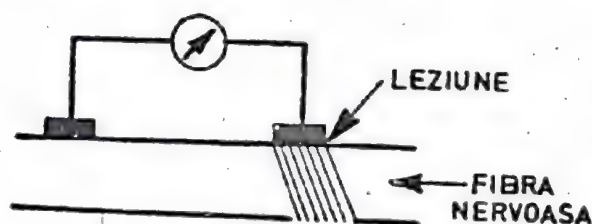


Fig.47 - Înregistrarea potențialului de scurtcircuitare

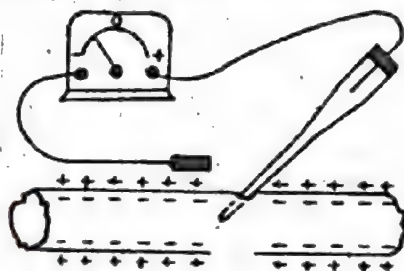


Fig.48. - Tehnica înregistrării cu microelectrozi intracelulari.

A. Originea potențialului de repaus

Bernstein (1902) și Nernst (1908) sînt cei care au emis ipoteza că potențialul de repaus al membranei rezultă din fenomenele electrochimice ce asigură starea de echilibru ionic la nivelul acestei formațiuni cu permeabilitate selectivă. Cu alte cuvinte, pe-

tențialul de repaus al membranei este generat de diferențele de concentrație ionică dintre cele două medii, intra și extracelular, în condițiile în care fluxul net al ionilor ce traversează membrana în ambele sensuri este egal cu zero.

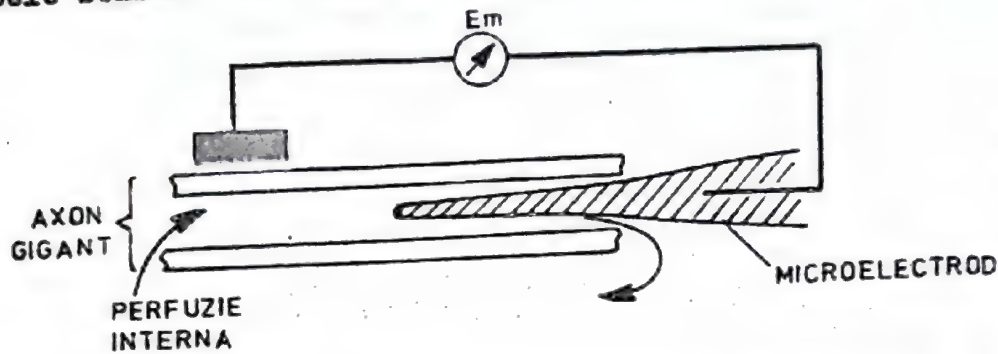


Fig. 49 - Înregistrarea potențialului de membrană în axoni giganti.

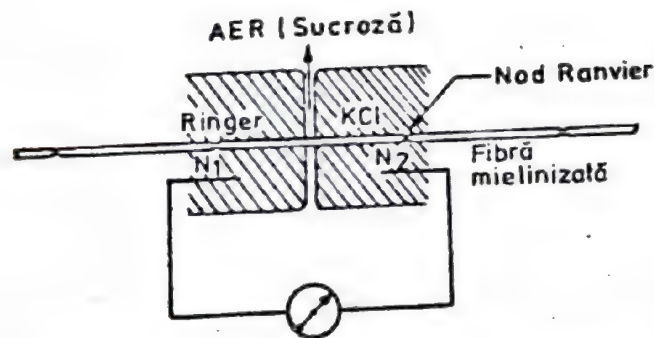


Fig. 50 - Principiul înregistrării extracelulare prin tehnica întreruperii cu sucoză sau aer (sucrose-gap, air-gap).

1. Forțele pasive ce determină deplasarea ionilor prin membrana celulară. Starea de echilibru

Se știe că repartiția ionilor între două compartimente separate de o membrană selectiv permeabilă este dictată de forțele de difuziune și cele electrostatice. Când forțele de difuziune tind să egaleze forțele electrostatice opuse ca sens, se ajunge la o stare de echilibru cunoscută și sub numele de echilibru Donnan. În condițiile echilibrului, cele două fluxuri de ioni: cel generat de forțele de difuziune și cel generat de forțele electrostatice sînt egale și de sens contrar, mișcarea netă a ionilor fiind egală cu zero (fig. 51).

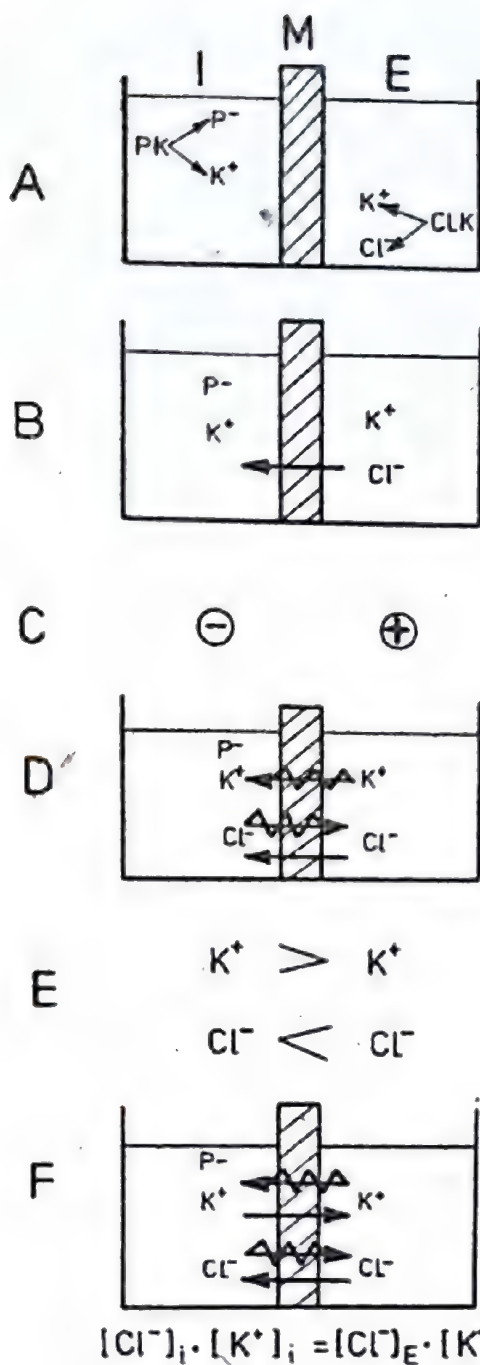


Fig. 51

Echilibrul Donnan :
I și E : două soluții separate printr-o membrană semipermeabilă (E); P- = anion impermeant Cl- și K+ = anioni și respectiv cationi permeanți; A = starea inițială; B = Cl- traversează prin gradient de concentrație; C = se realizează o diferență de încărcare electrică; D = forța electrostatică determină fluxul de sens contrar a K+ și Cl-; E = apare diferențe de concentrație; F = apare starea de echilibru (Donnan) când fluxul net de substanțe difuzibile este nul. Între cele două compartimente există diferențe de concentrație și încărcare electrică care se anulează reciproc.

2. Legea Nernst. Ecuația Goldman-Hodgkin-Katz

Starea de echilibru menționată poate fi exprimată prin legea lui Nernst ce permite aflarea diferenței de potențial generate de repartitia la echilibru a unei specii ionice date ($I^{+/-}$).

Forțele electrostatice sînt reprezentate de lucrul me-

canic ce trebuie depus pentru traversarea membranei de către ionul respectiv împotriva diferenței de potențial existente.

$$W = Z \cdot E \cdot F \quad (1)$$

în care W este lucrul mecanic ; Z - valența ionului ;
 E - diferența de potențial și F - sarcina (96.000 coulombi).

În mod similar, forțele de difuziune pot fi exprimate prin lucrul mecanic ce trebuie depus pentru traversarea membranei de către același ion împotriva diferenței de concentrație :

$$W = R \cdot T \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \quad (2)$$

în care R este constanta universală a gazelor ; T - temperatura absolută ; \log_e - logaritmul natural ; $(I^{+/-})_i$ și $(I^{+/-})_e$ - concentrația ionului în mediul intra și respectiv extracelular.

La echilibru, când cele două forțe sînt egale :

$$Z \cdot E \cdot F = RT \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \quad (3)$$

de unde

$$E_{I^{+/-}} = \frac{RT}{ZF} \log_e \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \quad (4)$$

Relația(4) este cunoscută și sub denumirea de legea lui Nernst și arată că repartitia la echilibru a unui ion pe cele două fețe ale membranei celulare determină un potențial de repaus. Deoarece la 37° și în cazul ionilor monovalenți :

$$\frac{RT}{ZF} = 61 \quad (5)$$

rezultă că valoarea acestui potențial depinde de diferența de concentrație ionică între cele două medii astfel încît, trecînd de la \log_e la \log_{10} :

$$E = 61 \log \frac{(I^{+/-})_i}{(I^{+/-})_e} \quad (6)$$

Referindu-se la o singură specie ionică, ecuația Nernst furnizează valori pentru diferența de potențial realizată de un ion (potențialul de echilibru). Generalizând această ecuație, Goldman-Hodgkin și Katz au arătat că potențialul de repaus transmembranar poate fi considerat ca fiind suma potențialelor de echilibru pentru principalele specii ionice aflate în mediul extra și intracelular (Na^+ , K^+ , Cl^-) în funcție de permeabilitatea membranei pentru fiecare tip de ion.

$$E_m = \frac{RT}{F} \log \frac{P_K(K^+)_e + P_{Na}(Na^+)_e + P_{Cl}(Cl^-)_i}{P_K(K^+)_i + P_{Na}(Na^+)_i + P_{Cl}(Cl^-)_e} \quad (7)$$

Ecuația
Goldman
Hodgkin-Katz

în care E_m este potențialul transmembranar, P_K , P_{Na} și P_{Cl} reprezintă permeabilitățile membranei pentru ionii în cauză iar restul simbolurilor au semnificațiile deja expuse.

3. Compoziția ionică a mediului extracelular și intracelular. Potențialele de echilibru ionice, potențialul de membrană.

Utilizând relațiile de mai sus și cunoscând concentrațiile ionice s-au putut calcula potențialele de echilibru pentru fiecare specie ionică. Rezultatele sînt prezentate în tabelul alăturat.

Specia ionică	Concentrație (mM/l)		Potențialul de echilibru E_i (mV)
	Intracelular	extracelular	
Clor	4	120	- 70
Potasiu	145	4	- 90
Sodiu	12	145	+ 60 mV

Se poate observa că, doar în cazul clorului și mai ales al potasiului potențialele de echilibru sînt apropiate de valorile măsurate cu microelectrezi ale potențialului transmembranar (E_m). Potențialul de echilibru al sodiului este de semn contrar.

Din cele de mai sus (vezi ecuația Goldman) rezultă că participarea unui ion la geneza potențialului transmembranar (E_m) depinde nu numai de repartitia sa, ci și de permeabilitatea membranelor de care beneficiază. Cu cît permeabilitatea este mai redusă, cu atît participarea sa la geneza potențialului transmembranar scade iar potențialul său de echilibru are valori mai reduse. De aici concluzia că, în condiții de repaus, permeabilitatea membranei față de Na^+ este practic nulă, în timp ce permeabilitatea față de K^+ și Cl^- atinge valori foarte mari.

Faptul că interiorul celulei conține anioni mari, nepermeanți, ce atrag și fixează K^+ a dus la concluzia că, în geneza potențialului transmembranar de repaus repartitia K^+ este fenomenul primar în timp ce repartitia Cl^- este un fenomen secundar, determinat de polarizarea prealabilă a membranei. Astfel, se explică de ce potențialele măsurate sînt mai apropiate de valorile de echilibru calculate pentru K^+ .

Impermeabilitatea de repaus a membranelor excitabile la ioni de Na^+ a primit numeroase explicații ce pot fi rezumate după cum urmează :

- ioni de Na^+ , cu hidrofiliile accentuată au un diametru mai mare decît cel de K^+ ceea ce le reduce mult posibilitatea de permeație prin "porii" membranei;

- numărul canalelor specifice pentru Na^+ la nivelul membranei în repaus este mult mai mic decît cel al canalelor specifice pentru K^+ ;

- zonele prin care Na^+ poate traversa membrana sînt blocate în repaus de ioni de calciu ce se deplasează în momentul stimulării ;

- fluxul transmembranar de Na^+ există și în repaus (deși de 20-25 ori mai redus decît cel pentru K^+). Acest flux poate fi total contracarat de pompa de Na^+-K^+ care asigură evacuarea permanentă a ionilor de Na^+ pe măsură ce pătrund în interiorul celulei.

Asigurind anularea influxului de Na^+ se poate considera cã pompa de Na^+-K^+ joacã un rol de factor electrogen contribuind la menținerea potențialului de membranã la valorile de repaus.

4. Concluzii

Rezumind datele expuse, cu privire la originea potențialului de repaus transmembranar, se poate afirma cã acest potențial este generat de inegalitatea de concentrație ionicã dintre mediul intracelular și extracelular, fiind un fenomen electrochimic de membranã. Aceastã inegalitate de concentrație este menținutã prin:

- factori pasivi (permeabilitate selectivã, echilibrul Donnan);
- factori activi (transportul activ de Na^+-K^+).

Acțiunea acestor factori este rezumatã în figura alăturatã ce prezintã fluxurile transmembranare active și pasive precum și consecința lor electrochimică (fig.52).

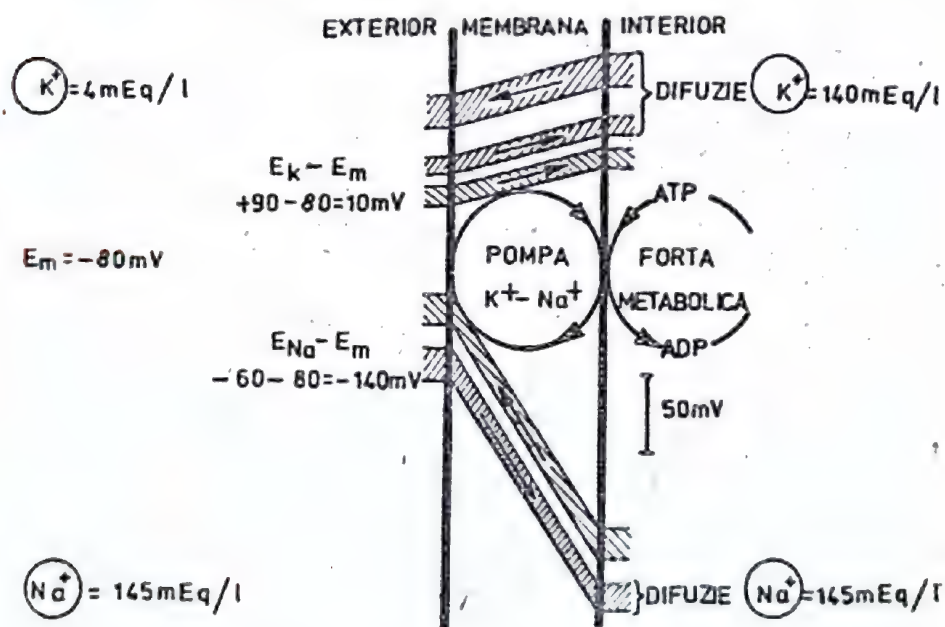


Fig.52 - Originea potențialului de membranã

B. Excitabilitatea structurilor nervoase

Sistemul nervos poate fi considerat ca reprezentînd o rețea de comunicații în care unitatea de mesaj este impulsul nervos. Apariția impulsului nervos în rețeaua neuronală se manifestă printr-o serie de modificări de ordin fizic dintre care cea mai evidentă și bine cunoscută este variația bruscă a potențialului de membrană cunoscută sub denumirea de potențial de acțiune (potențial de vîrf, spike-potențial). S-au descris și alte modificări cum ar fi variațiile de temperatură, birefringență, absorbție luminoasă, a căror relații cu apariția și circulația impulsului nervos sînt mai puțin clare.

În aceste condiții, excitabilitatea structurii nervoase se poate defini ca reprezentînd capacitatea de a răspunde la un stimul printr-un potențial de acțiune.

Fără a mai relua noțiunile deja expuse în capitolul de fiziologie generală vom detalia cîteva fapte și mecanisme necesare înțelegerii proceselor de circulație a mesajului în rețeaua neuronală.

1. Excitanții. Se înțelege prin excitant orice variație energetică capabilă prin natura și intensitatea sa să determine apariția unui potențial de acțiune. Există o multitudine de stimuli capabili să determine intrarea în acțiune a structurii nervoase. După natura lor, excitanții pot fi specifici (fiziologici) și nespecifici (generali). Detalierea lor a fost deja realizată la capitolul de fiziologie generală.

2. Pragul de excitație: Aplicarea unui stimul slab nu determină apariția potențialului de acțiune, ci doar a unui răspuns local ce se manifestă ca o depolarizare limitată la o porțiune redusă a membranei. Pe măsură ce intensitatea stimulului crește, depolarizarea se accentuează. Abia în momentul în care stimulul determină depolarizarea la valori de 10-15 mV apare potențialul de acțiune ce se propagă neschimbat, (nedecremential) cu viteză finită, de-a lungul membranei nervoase. Orice creștere ulterioară a stimulului nu determină creșteri ale răspunsului (legea tot sau nimic). Intensitatea stimulării ce determină depolarizarea locală a membranei pînă la valori la care se declanșează potențialul de acțiune

ne po

Em
+60
+40
+20
0
-20
-40
-60
-80
-100

ler, i
limin

durată
variaz
termir
și se
rectar
mă) și

timpul
scurt.
alătur

ne poartă numele de prag de excitație (fig.53). După intensitatea

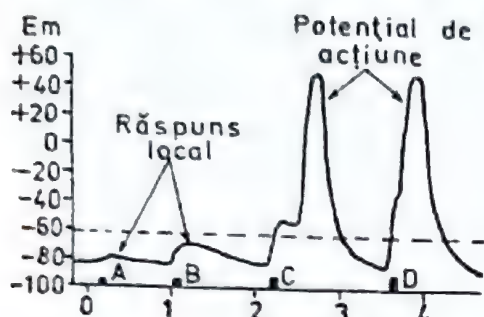


Fig.53

Pragul de excitație și declanșarea potențialului de acțiune. Stimulii subliminari declanșează depolarizări locale progresiv crescînde. Depășirea pragului determină lansarea potențialului de acțiune.

ler, stimulii se împart în subliminari, liminari (prag) și supra-liminari..

3. Determinarea excitabilității. Relația intensitate-durată (reobază, cronaxie). Valoarea pragului de excitație variază în funcție de tipul și starea structurii nervoase. Determinarea sa este necesară în vederea stabilirii excitabilității și se poate realiza în condițiile stimulării electrice cu stimuli rectangulari caracterizați prin amplitudine (măsurată în mV sau mA) și durată.

Cu cît intensitatea stimulului este mai mare, cu atît timpul necesar pentru atingerea pragului de excitație este mai scurt. Această relație este exprimată de hiperbola din figura alăturată (fig.54). Intrucît determinarea exactă a intensității

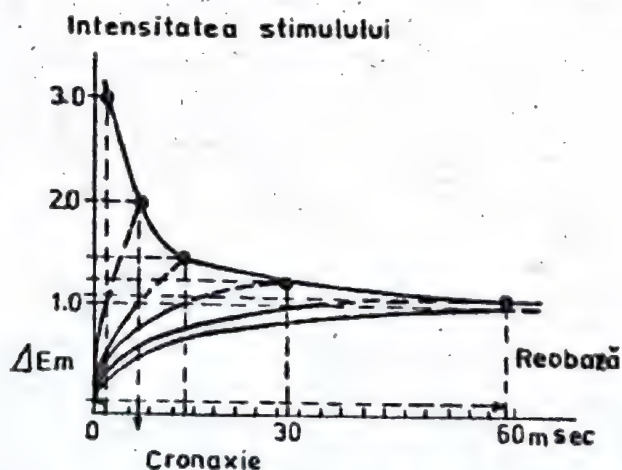


Fig.54 - Curba intensitate-durată a stimulului prag. Cu cît stimulul este mai intens, cu atît potențialul membranei atinge mai repede valoarea prag.

prag este dificilă avînd în vedere panta redusă a curbei la acest nivel, s-a propus definirea excitabilității prin durata necesară aplicării unui stimul de intensitate mare în vederea atingerii pragului de excitație. În acest mod se ating nivele ale curbei în care panta este maximă și determinările devin precise.

Principiul metodei a fost dezvoltat de Lapicque (1903) și se bazează pe utilizarea următoarelor mărimi :

Reobaza: cea mai mică intensitate de curent ce produce excitația într-un timp nedefinit.

Timp util principal: cel mai scurt interval în care un curent de intensitate a reobazei atinge pragul de excitare.

Cronaxia: timpul util minim în care un curent rectangular de intensitate egală cu dublul reobazei determină excitație.

Detaliile tehnice și interpretative ale metodei vor fi dezvoltate în cadrul lucrărilor practice. Metoda are o valoare deosebită, mai ales atunci cînd se urmărește determinarea excitabilității neuro-musculare pe baza apariției contracției musculare-prag. Cum determinarea acestui prag este dificilă și adesea subiectivă, este lesne de înțeles că utilizarea cronaximetriei reprezintă o importantă posibilitate de apreciere a excitabilității sistemului.

4. Circuitul electric echivalent structurii nervoase

Excitanții subliminari determină depolarizări locale, pasive, cu propagare limitată la nivelul membranei neuronale. Studiul acestor răspunsuri cu microelectrozi intracelulari pe axoni giganți a permis evidențierea proprietăților de cablu ale fibrei nervoase și elaborarea unui circuit electric echivalent (fig. 55).

5. Acțiunea polară a curentului galvanic

Efectele aplicării curentului continuu la nivelul unei fibre nervoase depind de polaritatea electrodului în cauză. La nivelul catodului, printr-un mecanism similar, se vor acumula sarcini negative ce vor determina o creștere a diferenței de potențial (hiperpolarizare). Aceste modificări de polaritate a curentului aplicat au o importanță electrofiziologică deosebită.

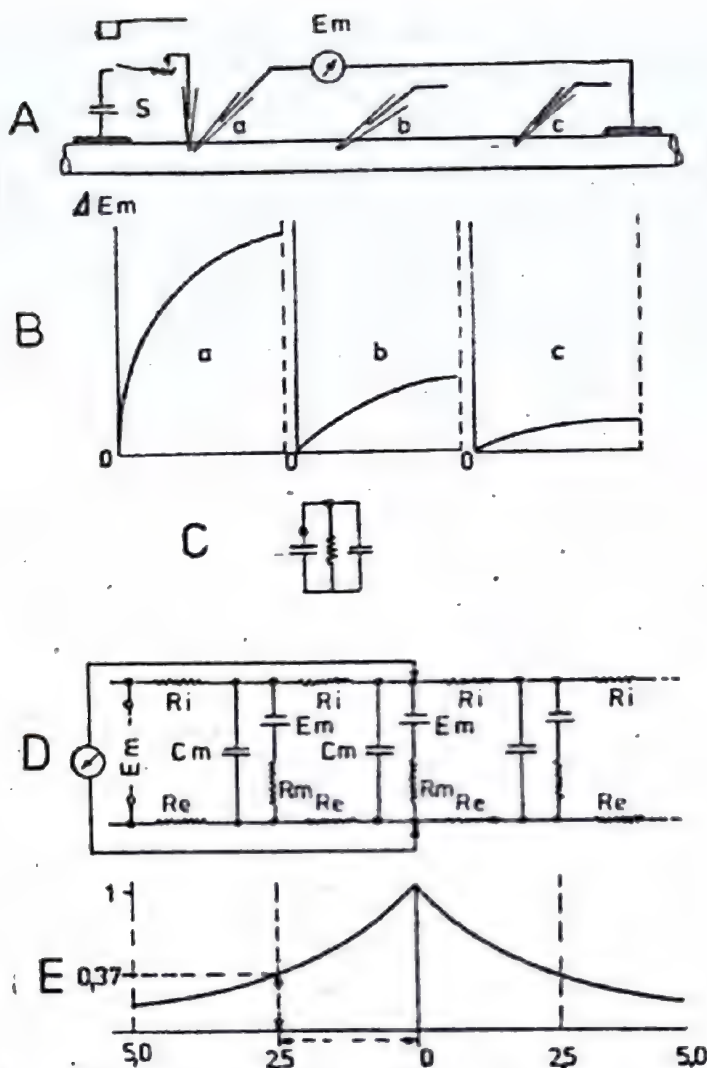


Fig.55 - Proprietățile electrice ale fibrei nervoase;
A/ Dispozitiv experimental pentru evidențierea proprietăților de cablu ale fibrei nervoase gigante (S = dispozitiv de stimulare; a, b, c , - microelectrozi de culegere a modificării de potențial; E_m - modificare de potențial).
B/ Înregistrarea variației de potențial în cele trei poziții ale microelectrozilor.
C/ Circuitul elementar ce explică caracterul înregistrării.
D/ Circuitul echivalent ce reproduce proprietățile de cablu ale unei fibre nervoase gigante (R_i - rezistența internă; R_e - rezistența externă; E potențialul de membrană; R_m rezistența membranei; C_m capacitatea membranei).
E/ Repartiția spațială a voltajului la diferite distanțe de locul de aplicare a unei diferențe de potențial.

Se știe că potențialul de acțiune apare ori de câte ori stimulul este capabil să depolarizeze membrana la valearea pragului de excitație (de exemplu de la -70 mV la -10 - 15 mV). Depolarizarea determinată de catod apropie potențialul de membrană de valearea prag. Intensitatea stimulării necesare pentru a atinge pragul va fi prin urmare redusă și excitabilitatea zonei în cauză va crește (fig.56). Astfel se explică de ce în cazul stimulării electrice cu curent galvanic se consideră ca electrod stimulator la închiderea circuitului catodul. În cazul deschiderii circuitului datorită inversării de flux, situația se inversează.

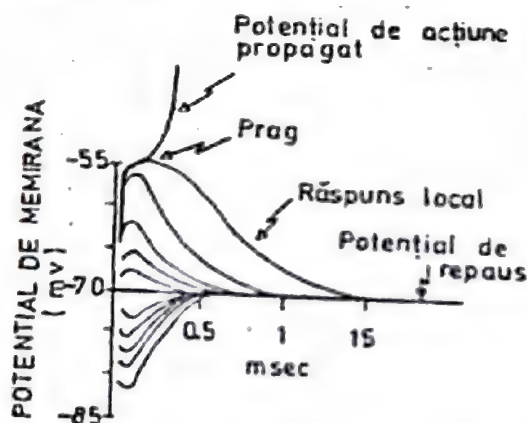


Fig.56 - Acțiunea polară a curentului galvanic. Anodul determină hiperpolarizări proporționale cu intensitatea stimulului (sub linia de repaus). Catodul determină depolarizări care, atunci când ating pragul declanșează potențialul de acțiune.

Modificările de excitabilitate ce au loc într-un nerv sau într-o fibră nervoasă traversată de un curent subliminar sînt descrise sub denumirea de electrotonus. La nivelul catodului apare o stare de hiperexcitabilitate denumită catelectrotonus în timp ce hiperexcitabilitatea determinată de anod este cunoscută sub denumirea de anelectrotonus. Avînd în vedere că propagarea electrică a curentului subliminar se face decremential, catelectrotonusul și anelectrotonusul scad pe măsură ce ne îndepărtăm de electrodul de stimulare (fig.57). Faptul că cele două fenomene nu au aspect în oglindă se explică prin proprietățile de redresor ale membranei neuronale. Rezistența acestei structuri este mult mai mică pentru cu-

rentul de "ieșire" se apare la nivelul catodului decât pentru curentul de "intrare" ce apare la nivelul anodului și în preajma sa.

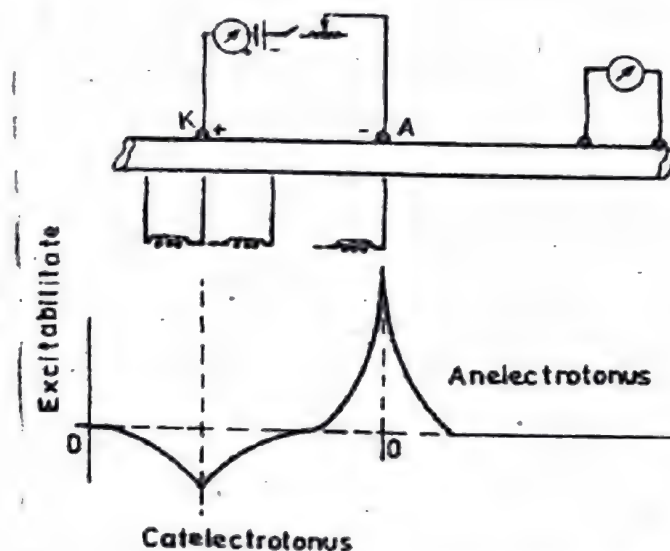


Fig.57 - Modificările de excitabilitate sub acțiunea polară a curentului galvanic (electrotonus)

Fenomenele de electrotonus și de conducere electrotonică vor fi examinate în detaliu în cursul lucrărilor practice. Este necesar să subliniem faptul că ele reprezintă fenomene pasive ce rezultă din proprietățile fizice, electrice, ale membranei. Cunoașterea lor se aplică în interpretarea unor situații fiziologice reale. Potențialele de acțiune sau depolarizările locale ce apar în cursul activității neuronale cunosc un anumit grad de propagare electrotonică la nivelul structurii în cauză sau al structurilor învecinate, determinând astfel stări de electrotonus cu modificările de excitabilitate corespunzătoare.

6. Răspunsul local: în cursul aplicării unor stimuli subliminari depolarizanți (cated), în afara modificării pasive a potențialului de membrană și suprapunându-se acestuia, apare și o depolarizare activă a membranei. Această depolarizare este de amplitudine redusă și se propagă pasiv pe distanțe foarte reduse, de unde și denumirea de răspuns local ce i se acordă. Anticipând, apariția acestui răspuns se explică prin faptul că stimulul

subliminar depolarizant realizează o permeabilizare parțială a membranei pentru ioni de sodiu. Pătrunderea acestor ioni determină răspunsul local, ce se menține un scurt interval și după încetarea acțiunii stimulului depolarizant. Răspunsul local poate fi considerat un caz particular al potențialului de acțiune. În ambele cazuri mecanismul generator este permeabilitatea la sodiu a membranei, cu deosebirea că în cazul potențialului de acțiune permeabilizarea este totală. În tabelul alăturat sînt comparate caracteristicile celor două moduri de răspuns.

	Răspuns local	Potențial de acțiune
Stimul	subliminar	supraliminar
Mecanism	Permeabilizare parțială la Na^+	Permeabilizare totală la Na^+ , etc.
Propagare	locală; decrementală (electrotonică)	la distanță, nedecrementală (activă)
Amplitudine și durată	proporțională cu stimulul (răspuns gradat)	constantă la orice stimul supraliminar

Răspunsul local se caracterizează prin fenomenul de sumație temporală și spațială (fig.58). Aplicarea unor stimuli subliminari cu frecvență mare (la intervale scurte) determină prin suprapunerea depolarizărilor succesive atingerea pragului de excitație și apariția răspunsului exploziv reprezentat de potențialul de acțiune. Același efect se obține dacă se aplică simultan stimuli subliminari în puncte foarte apropiate ale membranei (sumație spațială). În ambele cazuri, făcînd abstracție de detalii ce vor fi reluate mai jos, fenomenul se explică astfel : orice stimul depolarizant determină un răspuns în măsura în care este capabil să deschidă un număr de canale de sodiu în membrana neuronală. Suprapunerea în timp sau spațiu a deschiderii acestor canale permite atingerea momentului în care, în porțiunea stimulată, permeabilitatea este totală și se declanșează potențialul de acțiune.

7. Potențialul de acțiune. Teoria ionică. Atingerea pragului de excitație determină declanșarea unui fenomen membranar ex-

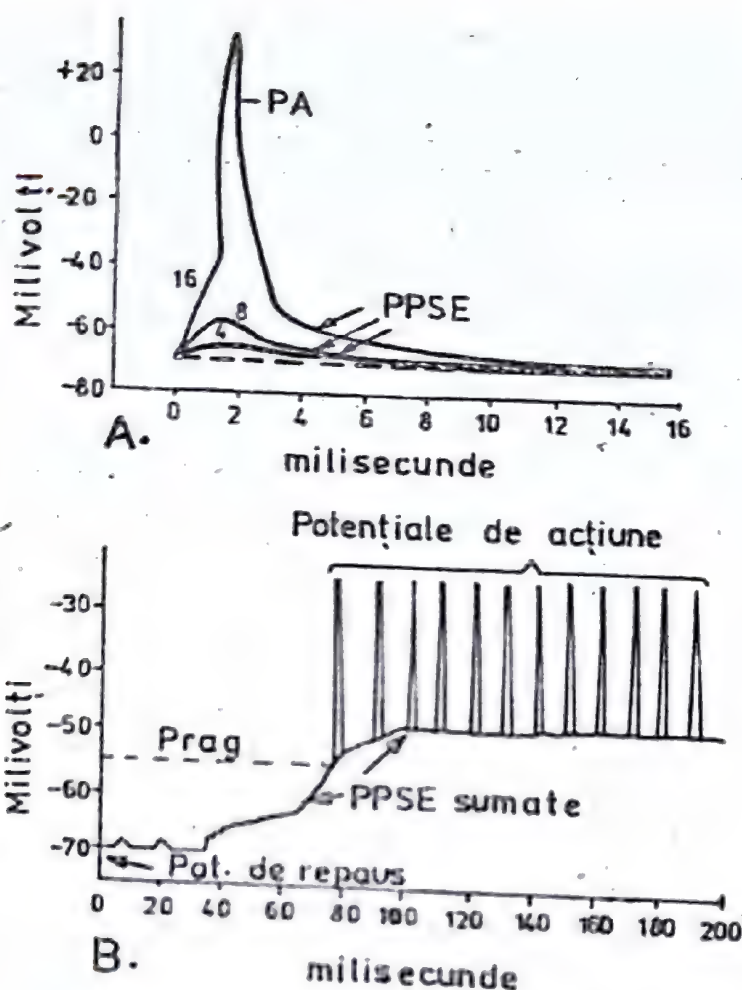


Fig.58 - Răspuns local excitator (PPSE). A - Sumație spațială - descărcarea simultană a 4 și 8 sinapse de pe suprafața unui neuron determină PPSE progresiv crescând. Sumarea descărcării simultane a 16 sinapse determină apariția unui potențial de acțiune. B - Sumație temporală - creșterea frecvenței răspunsurilor locale (PPSE) determină prin sumare atingerea pragului de excitație și declanșarea potențialelor de acțiune.

plaziv, a cărui expresie electrică este potențialul de acțiune. Înregistrarea detaliată, așa cum va fi descrisă mai jos, se realizează cu microelectrozi (metodă unipolară) la nivelul structurilor nervoase elementare izolate (neuron sau fibră nervoasă). O reprezentare tipică a potențialului de acțiune înregistrat în-

tr-o fibră nervoasă este prezentată în figura de mai jos (fig.59).

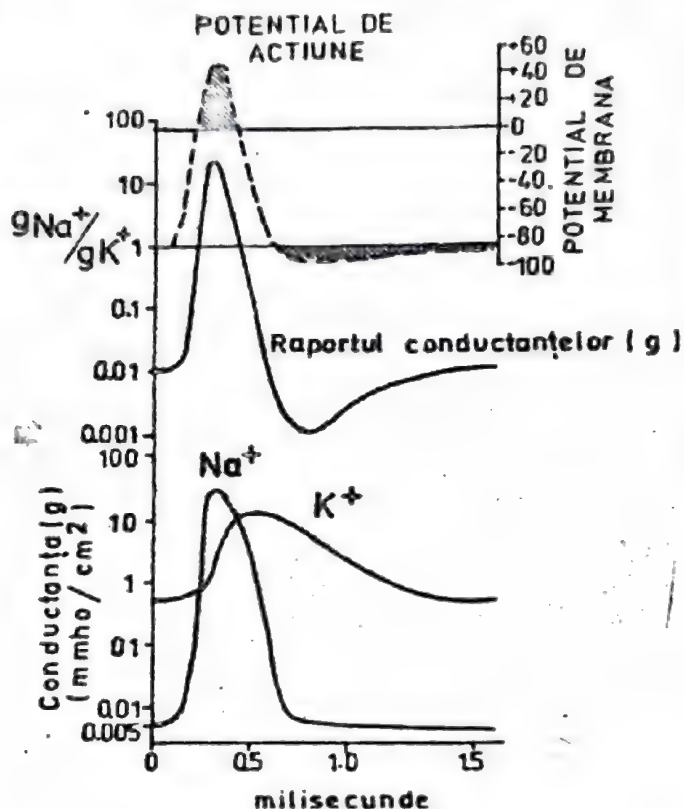


Fig.59 - Modificarea conductanțelor pentru Na^+ și K^+ în cursul potențialului de acțiune.

Cercetările realizate de Hodgkin, Huxley și Katz pe axoni giganti au dus la cunoașterea mecanismelor ionice ce stau la baza secvenței de fenomene electrice, (teorie ionică a potențialului de acțiune). Fenomenele s-ar desfășura în ordine astfel :

a) Perioada de latență: reprezintă intervalul de timp dintre momentul stimulării și începutul potențialului de acțiune. Are o durată redusă (0,1 msec pentru majoritatea structurilor) și în cursul său, potențialul de membrană se deplasează progresiv de la valoarea de repaus la valoarea pragului de excitație. În această perioadă permeabilitatea membranei la ioni de Na^+ (conductanța la Na^+ , - g_{Na^+}) crește rapid de la valoarea de repaus, apropiată de 0, la valori maxime de câteva sute de ori mai mari.

b) Depolarizarea. După perioada de latență, influxul în

avalanșă a ionilor de Na^+ determină o depolarizare totală a membranei, continuată cu o trecere în zona valorilor pozitive denumită "overshoot". Apare o deflexiune pozitivă, cu amplitudinea de cca 100-120 mV, ce atinge vârful în interval de aproximativ 1 msec.

c) Repolarizarea rapidă. Acumularea masivă de Na^+ în interior acționează ca o frână, reducând la nivelul vârfului unde pătrunderea acestui ion. În consecință, se creează posibilitatea închiderii canalelor de sodiu și conductanța membranei pentru acest ion revine la valoarea de repaus. Ionii de Na^+ pătrunși, rămân astfel fixați în interiorul celulei și potențialul se menține aproape de valoarea de vârf, până în momentul în care începe al doilea fenomen declanșat de excitație și anume creșterea de 30-40 ori a conductanței la K^+ . În acest moment ionii de K^+ împinși de diferențe de concentrație și încărcare, părăsesc celula. Acest fapt determină o revenire a potențialului spre zona valorilor negative (repolarizare). În structurile nervoase, conductanța la K^+ începe să crească la cca 1 msec după începutul potențialului de acțiune. Datorită acestui fapt, repolarizarea începe abrupt, chiar de la vârf (spike-potențial). În alte structuri (fibra miocardică) creșterea conductanței la K^+ începe cu o careare întârziere, fapt ce determină apariția unui plateau de durată variabilă (vezi capitolul respectiv). Trebuie subliniat faptul că repolarizarea are loc prin ieșirea potasiului în condițiile în care raportul de concentrație ionică (Na^+/K^+) este inversat față de situația de repaus.

d) Postpotențialul negativ: reprezintă partea finală a repolarizării și se manifestă ca o întârziere a repolarizării ce devine mai lentă față de perioada inițială, rapidă. Acest postpotențial se datorează excesului de sodiu intracelular. Acest exces menținut prin permeabilitatea scăzută față de acest ion, nu poate fi compensat rapid prin ieșirea K^+ a cărei conductanță a atins deja valoarea maximă, începând ulterior să revină spre normal. Acest postpotențial durează în general câteva milisekunde și reprezintă cam 5 % din valoarea spike-potențialului. La sfârșitul acestei perioade, compensarea excesului de sodiu se realizează prin două mecanisme. Primul este reprezentat de fenomenul de difuzie ionică

dinspre zona imediat adiacentă membranei spre restul citoplasmei. În acest mod se poate asigura revenirea la potențialul de repaus, chiar în absența unei evacuări a sodiului spre exterior. Având în vedere capacitatea totuși limitată de încărcare cu sodiu a citoplasmei, pomparea activă a sodiului spre exterior rămâne mecanismul principal, deși mai lent, de "reîncărcare" a membranei excitabile.

e) Postpotențialul pozitiv. Revenirea la valori de repaus a potențialului transmembranar la sfârșitul postpotențialului negativ este un fenomen tranzitoriu. Activitatea pompei ionice de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ în condițiile unui exces de sodiu intracelular și a unei pierderi a potasiului face ca evacuarea sodiului să determine un deficit intracelular tranzitoriu de sarcini pozitive. Acest deficit determină hiperpolarizarea membranei pe o durată de 80-100 msec. Acest postpotențial pozitiv are valori în general foarte reduse (maximum 1-2 % din valoarea spike-potențialului). Faptul că este legat de activitatea de transport activ este subliniat de coincidența sa cu creșterea consumului energetic a nervului și cu degajarea de căldură.

8. Mecanismul excitației. Cunoașterea și acceptarea quasi-unanimă a teoriei ionice a influxului nervos a ridicat problema mecanismului prin care excitația determină creșterea permeabilității la sodiu a membranei. Acest mecanism este încă de domeniul ipotezelor.

- Ipoteza calciului : în condiții de repaus, ioni de calciu ar bloca canalele destinate ionilor de sodiu. Deplasând calciul din zonele de fixare intramembranare, stimulul ar permite influxul masiv de sodiu. Frînarea acestui influx prin acumularea intracelulară de sodiu permite calciului să-și revină locul, refăcând permeabilitatea de repaus.

- Ipoteze transconformaționale : datele privind versatilitatea structurii moleculare a membranelor excitabile (vezi mai sus) au dus la emiterea unor ipoteze conform cărora stimulul, reprezentând un aport energetic extern, ar induce modificări tranzitorii ale structurilor membranare. Aceste transconformări, atribuite de obicei moleculelor proteice (Ungar, Benetato, Tasaki ș-a.) ar

avea drept consecință crearea unor zone de instabilitate, prin care se pot insinua ioni împinși de forțe pasive. O alternativă ar fi și posibilitatea ca prin aceste transformări, anumite grupări receptoare de ioni să oscileze de pe o față a membranei pe cealaltă, comportându-se astfel ca niște macromolecule transportoare de sarcină. În sprijinul acestor puncte de vedere vin numeroase fapte experimentale. S-a demonstrat printre altele că potențialul de acțiune, ca manifestare electrică a procesului de excitație, se însoțește și de alte modificări ce pot fi detectate prin spectroscopia în ultraviolet, infraroșu, difracție cu raze X, etc.

Este de subliniat astăzi înlocuirea noțiunii clasice de por membranar (ca structură hidrofiliă preconstituită) cu cea de sistem receptor-transporter (ionofor) ca fiind mai aptă să îndeplinească și să explice permeația prin membranele biologice în repaus și activitate.

Detalierea tuturor variantelor, inclusiv a celor pur fizice, ce consideră membrana ca un semiconductor, nu-și găsește locul aici. Majoritatea ipotezelor au un caracter provizoriu și datele continuă să se acumuleze în acest domeniu, în care ultimul cuvânt abia urmează a fi rostit.

9- Modificările excitabilității în cursul potențialului de acțiune (fig.60)

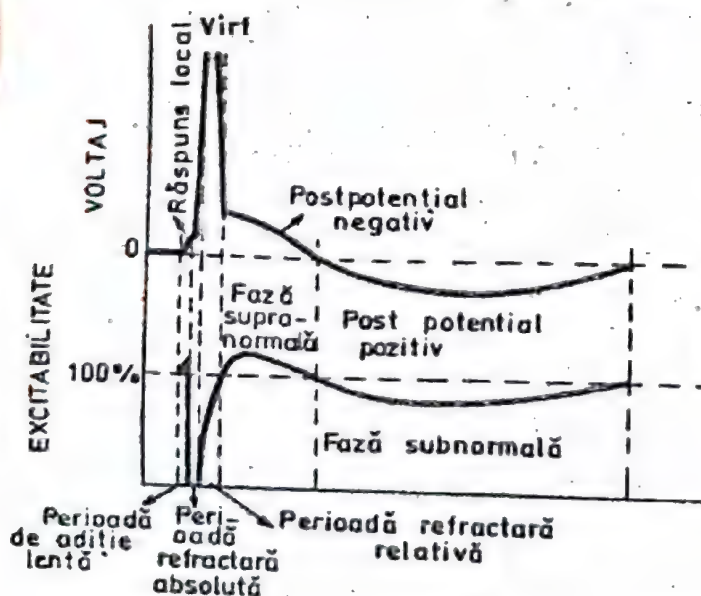


Fig.60

Modificările excitabilității în cursul potențialului de acțiune.

Un stimul atinge valoarea-prag atunci cînd determină permeabilizarea totală la sodiu a membranei excitabile. În cursul perioadei de latență, cînd numărul "canalelor" de sodiu deschise crește treptat, membrana devine mai excitabilă decît în repaus. Durata scurtă a latenței face ca acest fenomen să aibă o valoare funcțională redusă. Mult mai importantă este perioada refractară absolută care coincide cu perioada ascendentă și vîrfurile potențialului de acțiune. Canalele de sodiu fiind deschise în totalitate, structura este incapabilă să răspundă la un alt stimul supraadăugat. În perioada repolarizării rapide, cînd permeabilitatea la sodiu scade la normal, re apare posibilitatea stimulării membranei prin deschiderea unor canale de sodiu. Această restabilire a excitabilității are loc însă în condițiile unei ieșiri rapide a K^+ , ce compensează în parte efectul depolarizant al intrării Na^+ .

Datorită acestui fapt, atingerea pragului de excitație se face mai greu și la intensități de stimulare mai mari. Perioada se numește refractară relativă. În perioada postpotențialului negativ, datorită închiderii canalelor de sodiu și persistenței unei depolarizări a membranei, se realizează o stare de hiperexcitabilitate. Stimulul va atinge depolarizarea prag utilizînd intensități mai reduse. În cursul postpotențialului pozitiv, hiperpolarizarea membranei determină din aceleași considerente o stare de hiperexcitabilitate.

10. Acomodarea și panta limită. În măsurarea excitabilității se utilizează întotdeauna stimuli rectangulari, la care instalarea curentului de stimulare este bruscă. Între bruschețea stimulului și excitabilitate există o relație directă. La stimulări în care atingerea valorii maxime se face treptat, apare o scădere a excitabilității denumită acomodare. Cu cît panta de instalare a curentului scade cu atît crește pragul de excitație. Există o pantă limită sub care pragul crește atît de mult încît practic nu se poate obține un răspuns (fig.61). Acest fenomen se explică prin prisma teoriei ionice a potențialului de acțiune. Pe măsură ce se instalează stimulul, se deschide un număr subliminar de canale de sodiu. Această deschidere durează însă un timp

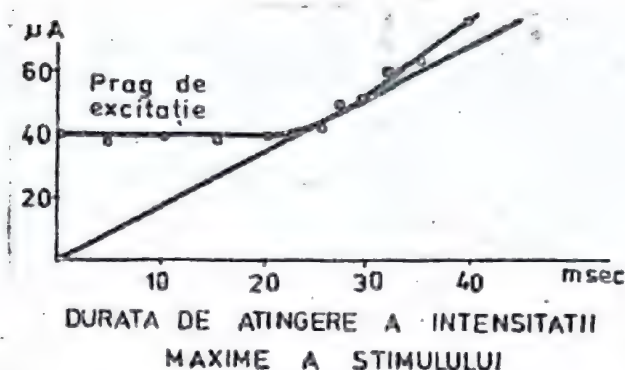


Fig. 61 - Fenomenul de acomodare (panta limită). Se observă că atunci când stimulul atinge valoarea liminară într-un interval mare (peste 20-30 msec) valoarea pragului de excitație crește.

limitat și constant (timp de inactivare a canalului). Atunci când se atinge o valoare de stimulare egală cu cea prag din cazul unei stimulări bruște, o parte din canalele de sodiu (cele deschise la început) sînt deja reînchise astfel încît deschiderea totală se obține fie la un prag crescut, fie chiar de loc (sub panta limită). La acest fenomen contribuie și faptul că deschiderea canalului de sodiu este urmată la un interval invariabil de creșterea conductanței la potasiu. Alături de reînchiderea canalelor de Na^+ , efluxul de K^+ contribuie și el la creșterea pragului de excitație (acomodare).

11. Potențialul de acțiune ca mijloc de informare privind durata și amplitudinea stimulării (Fig. 62). Stimulii subliminari determină apariția răspunsurilor locale, care nefiind prepagate, pot juca un rol informațional doar în măsura în care realizează modificări ale excitabilității și conductibilității nervoase. Depășirea pragului de excitație determină apariția potențialului de acțiune, de durată și amplitudine invariabile indiferent de natura, durata sau importanța stimulării. Potențialul de acțiune oferă informații doar privind apariția unui excitant supraliminar. Dacă problema naturii stimulului este rezolvată prin existența receptorilor și căilor specifice senzitivo-senzoriale, semnalarea celorlalte caractere se realizează prin codificarea lor în frecvență.

Depolarizarea membranei neuronale generată de un stimul

determină apariția unui potențial de acțiune., care prin însăși mecanismele sale este urmat de repolarizare. Dacă stimulul se prelungește pe o durată mai mare, atunci repolarizarea membranei este tranzitorie, fiind urmată de un nou potențial de acțiune. Procesul se repetă cu o frecvență mai mare sau mai mică în funcție de intensitatea stimulării și pe toată durata sa. Prin urmare, celula

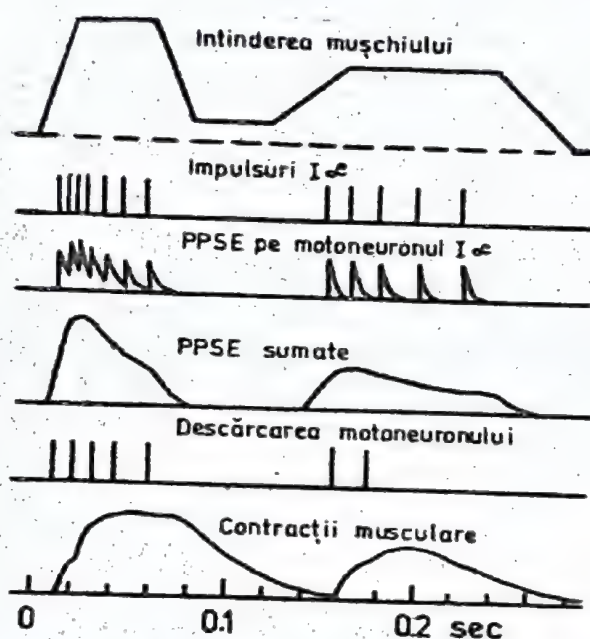


Fig.62 - Codificarea în frecvență. De sus în jos: întinderea unui mușchi determină în fibrele senzitive corespunzătoare (Ia) semnale cu frecvență proporțională. Acestea determină la nivelul alfa motoneuronului segmentar, PPSE de frecvență și amplitudine corespunzătoare care prin sumare determină depolarizări proporționale ca amplitudine și durată. Apar în consecință descărcări (potențiale de acțiune) a căror număr și frecvență sînt proporționale cu stimulul inițial (întinderea mușchiului). În funcție de numărul de unități motorii stimulate și frecvența de stimulare se realizează răspunsuri motorii de amplitudine și durată adecvate.

nervească reacționează la stimulare trimițînd în rețeaua neuronală trenuri (sucesiuni) de potențiale de acțiune, a căror număr și frecvență transportă codificat informații asupra caracterelor sti-

mulului. Pentru înțelegerea acestui fapt, Adrian a primit în 1932 premiul Nobel. Fenomenele de acomodare, electrotonus, precum și intervenția receptorilor și a sinapselor, contribuie prin modularea frecvenței la îmbogățirea conținutului mesajului nervos.

12. Descărcarea repetitivă - automatismul

Scăderea potențialului de membrană la valoarea prag determină declanșarea potențialului de acțiune. Acest fenomen a putut fi observat de exemplu în condițiile scăderii calciului extracelular (tetanie). S-a arătat că ioni de calciu împiedică prin competiție pătrunderea ionilor de sodiu și depolarizarea membranei. Lipsa acestor ioni mărește prin urmare permeabilitatea membranei la sodiu. Pătrunderea ionilor de sodiu determină o depolarizare progresivă, care în momentul atingerii pragului duce la apariția potențialului de acțiune. Declanșarea acestui potențial este urmată, așa cum s-a văzut, de restabilirea valorilor de repaus ale potențialului transmembranar. La sfârșitul repolarizării pătrunderea ionilor se reia și apare un nou potențial de acțiune ș.a.m.d. Astfel se explică hiperexcitabilitatea neuromusculară observată în tetania hipoparatiroidiană sau de altă natură. Fenomenul de descărcare repetitivă se observă și în mod normal în cazul altor structuri excitabile zise automate (țesut autonom cardiac, pacemakerii din musculatura netedă viscerală, unii centri nervoși). În acest caz este vorba de obicei de o creștere prelungită sau permanentă a permeabilității membranare la sodiu. Cauzele acestei creșteri nu sînt cunoscute. Se presupune că ar fi vorba de o conformație particulară a membranei elementului respectiv. Cu cît permeabilitatea este mai mare, cu atît pătrunderea Na^+ este mai rapidă și frecvența impulsurilor automate mai mare. Adeseori este necesar în vederea asigurării unei repolarizări complete, ca și creșterea permeabilității la K^+ , generată de potențialul de acțiune să fie mai mare decît cea normală. Astfel se asigură prin ieșirea K^+ , o stare de hiperpolarizare la nivelul membranei, ce asigură ritmul de descărcare. În absența acestei modificări depolarizarea s-ar putea prelungi, neluînd aspectul ritmic descris. Într-un astfel de

sistem în care pragul de excitație este practic foarte scăzut, un stimul extern unic poate genera un răspuns repetitiv de frecvență și durate variabile.

13. Factori ce scad excitabilitatea

În afara fenomenului de acomodare, excitabilitatea este scăzută și de anumite condiții particulare cum ar fi : - creșterea Ca^{++} din mediu (scade permeabilitatea la Na^+).

- scăderea K^+ din mediu (hiperpolarizare) - se întâlnește în așa-zisa paralizie familială periodică;

- utilizarea anesteziei locale care reduce permeabilitatea membranei la sodiu (cocaină, tetracaină, procaină).

C. CONDUCTIBILITATEA

Proprietatea structurii nervoase de a conduce la distanță potențialul de acțiune generat de un stimul supraliminar se numește conductibilitate. Și această proprietate este de fapt un fenomen de membrană.

1. Conducerea în fibrele nervoase amielinice

Faptul că fibrele nervoase conduc potențialul de acțiune a determinat compararea lor cu un cablu electric. De fapt, caracteristicile lor electrice, departe de a fi ideale (mieul conducător cu rezistență mare și învelișul izolator cu rezistență insuficientă), le fac de 10^{12} ori mai puțin eficiente decât orice cablu electric utilizabil. Posibilitatea de a conduce unda de depolarizare este conferită fibrelor nervoase de faptul că reprezintă un cablu electric în a cărui structură sînt inserați practic continuu, amplificatori biologici care susțin nedecremential amplitudinea potențialului condus. Acești amplificatori sînt reprezentați de jocul de permeabilități ionice ce stă la baza apariției potențialului de acțiune.

Mecanismul conducerii influxului nervos se realizează prin așa ziii curenți locali, descriși pentru prima oară de Hermann, în 1879. În momentul producerii potențialului de acțiune, pe o anumită lungime a membranei (lungime de "undă" a influxului nervos: 16-60 mm), are loc o inversare a potențialului de membrană.

Pe fața internă a membranei în zona respectivă apare de exemplu un potențial de + 40 mV în timp ce la numai câteva zecimi de milimetru potențialul este la valoarea de repaus - 80 mV. Sub acțiunea acestei diferențe de potențial cationii transportori de sarcină migrează spre zona polarizată (în repaus) și acumulându-se la acest nivel determină depolarizarea. Circuitul este completat prin membrană și mediul extracelular, unde sarcinile se vor deplasa dinspre regiunea aflată în repaus spre zona inițial depolarizată (fig.63). În momentul în care depolarizarea realizată prin

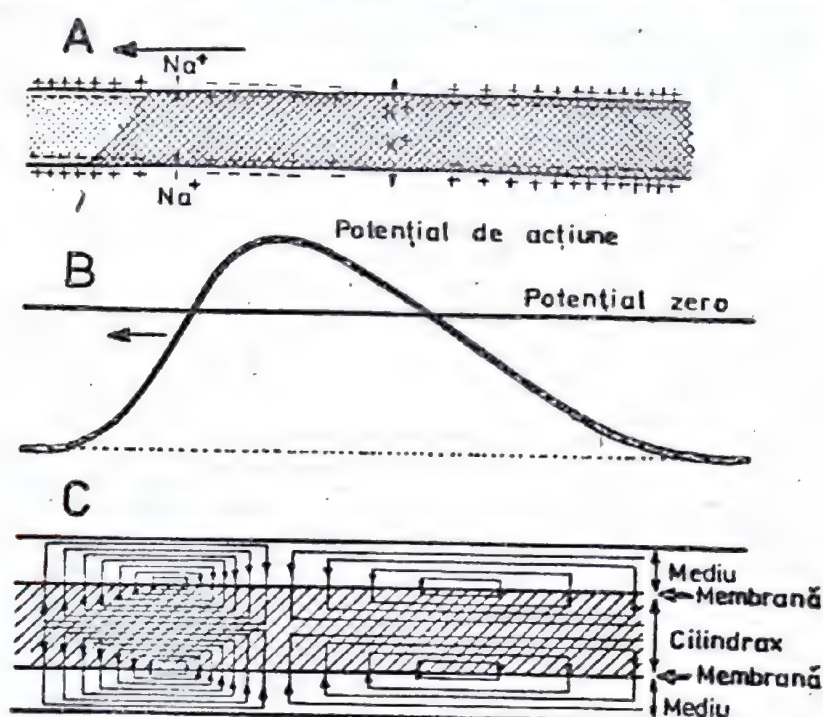


Fig.63 - Curenții locali Hermann

acest circuit local atinge pragul, se declanșează mecanismele ionice care generează un nou potențial de acțiune în zona imediat învecinată. În același timp, prin mecanismele repolarizării în zona inițială se restabilește potențialul de repaus. În acest mod, potențialul de acțiune se propagă autoregenerativ și ne-decremental din aproape în aproape.

Faptul că potențialul de acțiune propagat electrotonic pe distanțe scurte reprezintă un stimul supraliminar ridică pre-

blema modului în care este împiedicată transmiterea excitației și la alte fibre amielinice aflate adesea într-o intimă vecinătate (conducere izolată). Acest fapt se poate înțelege dacă se observă (fig.48) faptul că, în zona de propagare, curentul este de tip catodic (depolarizant) pentru fibra nervoasă în cauză și devine anodic (hiperpolarizant), pentru fibrele nervoase învecinate. Propagarea la aceste fibre devine posibilă doar în cazul lezării membranei (unele forme de nevralgie, causalgie).

Din mecanismul descris rezultă că, în fibra nervoasă, conducerea se realizează în ambele direcții (conducere indiferentă). Viteza de conducere depinde de distanța la care se poate propaga electrotonic/potențialul de acțiune. Această distanță (constantă de spațiu) este proporțională cu "lungimea de undă" a influxului nervos și este în general foarte redusă. Din acest motiv și viteza influxului nervos în fibrele amielinice este scăzută (de ex. 5 m/sec în axoni cu diametru de 30 μ). Această viteză crește proporțional doar cu pătratul diametrului axonal. Unda de depolarizare este urmată în timpul conducerii de repolarizare. Frecvența conducerii nervoase depinde de rapiditatea cu care se produce repolarizarea membranei. Capacitatea de conducere revine imediat după încetarea perioadei refractare absolute (0,5 msec) și nu necesită de fapt evacuarea instantanee și totală în mediul extracelular a ionilor de Na^+ pătrunși în cursul depolarizării (vezi mai sus). Din acest motiv fibrele nervoase pot conduce stimuli cu o frecvență de sute și chiar 1-2 mii de hertzi.

2. Conducerea saltatorie în fibrele nervoase mielinizate (fig.64)

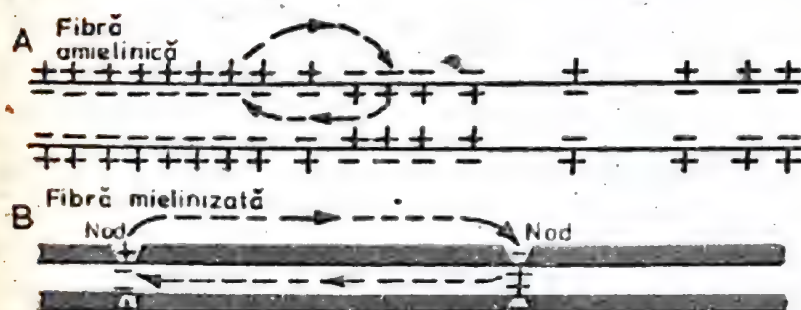


Fig.64

Conducerea saltatorie :

A- curenți Hermann;

B- conducere sau saltatorie.

Vitezele mari de conducere nerveasă sînt realizate la nivelul fibrelor nervease mielinizate. Potențialul de acțiune se propagă saltatoriu de la o strângulație Ranvier la următoarea. Acest mod de propagare este determinat de existența unor diferențe importante între zona nodurilor și cea a internodurilor (vezi tabelul alăturat).

Fibra nerveasă mielinică

	N o d u r i	Internoduri
Mielina	absentă	prezentă
Prezența canalelor de Na^+	în număr mai mare (x 500) decît în fibra amielinică	absente
Rezistența (relativă)	1	10
Capacitatea (relativă)	1000	1

Excitabilitatea crescută a nodurilor determină apariția cu ușurință a potențialelor de acțiune care se propagă electrotonic pîna la nodul următor. Faptul că internodul este impermeabil la sodiu, precum și capacitatea sa redusă, limitează pierderile de amplitudine ale potențialului în cursul propagării electrotonice. În acest mod, depolarizarea ce "sare" la nodul următor rămîne suficientă (cel puțin 50 %) pentru a declanșa amplificatorul nodal ce generează un nou potențial de acțiune. Pierderea tecii de mielină sub acțiunea toxinei difterice sau în cazul sclerozei multiple duce la scăderea vitezei de propagare sau chiar pierderea capacității de conducere.

3. Viteza de conducere a influxului nervos.

Tipuri de fibre

Viteza de conducere a influxului nervos variază de la o fibră la alta, în funcție de caracteristicile sale morfologice. Rezumînd cele expuse mai sus, rezultă că dintre aceste caracteristici, mai importante sînt următoarele :

- prezența tecii de mielină : care mărește cu mult

viteza de conducere;

- diametrul fibrei : între diametrul fibrei și viteza de conducere există un raport constant pentru același tip de fibră și aceeași specie (6-7 pentru mamifere) ;

- lungimea internodului: este direct proporțională cu viteza de conducere. Intrucît această lungime este condiționată de diametrul fibrei și în această relație se regăsește raportul diametru/viteză deja discutat.

Legarea vitezei de conducere de caracteristicile structurale a permis clasificarea fibrelor nervoase prezentată în tabelul alăturat.

S-au descris și alte deosebiri între diferitele tipuri de fibre. Astfel fibrele A și B sînt mielinizate spre deosebire de tipul C. Fibrele B, ce nu pot fi bine diferențiate de fibrele A delta, nu au postpotențial negativ și în schimb au un postpotențial pozitiv amplu care, prin hiperpolarizare, le reduce excitabilitatea. Diferențe similare există între fibrele sc și dr C.

Clasificarea funcțională a fibrelor nervoase

(după Eslanger și Ganer)

Tipuri de fibră	Diametru (microni)	Viteză de conducere	F u n c Ț i e
alfa	10-20	60-120	Fibre motorii și aferente ale fusului muscular (propriocepție).
beta	7-15	40-90	Fibre de la receptori tactili cutanați (atingere, presiune)
A gamma	4-8	30-45	Fibre eferente intrinsecale musculare
delta	2,5-5	15-25	Fibre de la receptori termici și nociceptivi
B	1-3	3-15	Fibre preganglionare
sc	0,3-1,5	0,7-2,3	Fibre eferente postganglionare simpatice.
C dr.C	0,3-15	0,6-2,0	Fibre eferente din rădăcina dorsală.

4. Potențialul de acțiune compus în trunchiurile nervoase (Electronerveograma)

Stimularea supraliminară simultană a tuturor fibrelor dintr-un trunchi nervos permite înregistrarea cu electrozi extracelulari a unui potențial de acțiune global cu aspect complex denumit potențial de acțiune compus. Pe măsură ce distanța dintre locul stimulării și locul înregistrării crește, se pot observa tot mai distinct o serie de componente, fiecare reprezentând transmiterea potențialului de acțiune prin grupuri de fibre cu viteze de conducere diferite (fig.65). La distanțe mari, utilizând diferențele

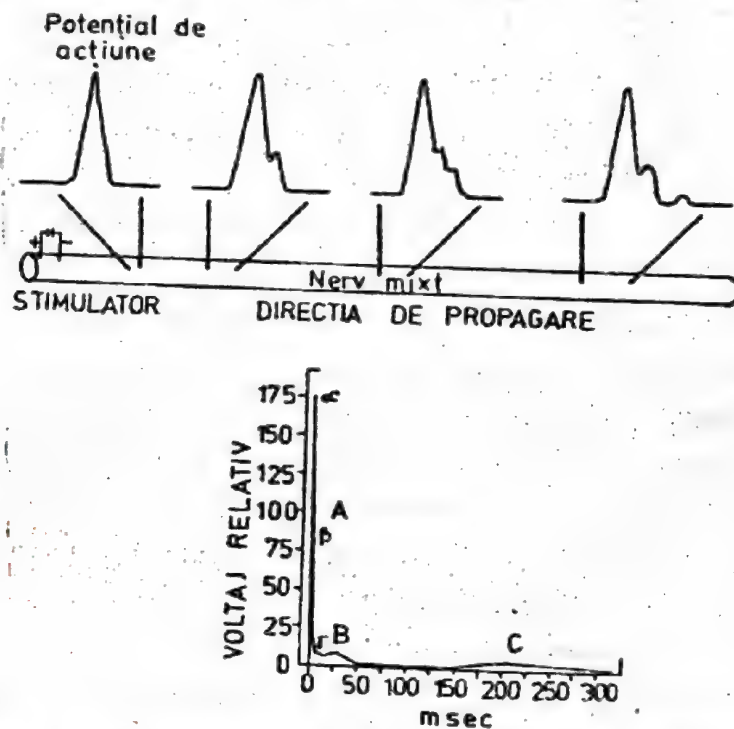


Fig.65 - Potențialul de acțiune compus înregistrat pe un trunchi nervos la diferite distanțe de zona de stimulare (înregistrări desfășurate - sus). În partea de jos, electronerveograma unui trunchi nervos complex în desfășurare normală.

de prag de excitație dintre diferitele tipuri de fibre, se pot separa complet și eticheta componentele acestui potențial. Se poate stabili astfel existența și funcționalitatea diferitelor tipuri de fibre în trunchiul nervos investigat.

e.) Fenomene metabolice ce însoțesc activitatea de conducere în fibra nervoasă

Metabolismul de repaus al fibrei nervoase mielinizate este predominant aerob și furnizează cele 1,2 cal/g/h necesare întreținerii. La intrarea sa în activitate, consumul energetic crește cu 50 %. În nervii amielinici consumul este de 3 ori mai mare. Substanța neuronală din creier consumă de 3-le ori mai mult oxigen. În hipoxie prelungită conducerea încetează, datorită acumulării de acid lactic. Fibrele de tip B și A sînt cele mai sensibile.

Energia, obținută pe căile metabolice obișnuite, din ATP și creatinfosfat resintetizate prin glicoliză, se utilizează în bună parte pentru menținerea gradientelor de concentrație ionică normale. Aceasta se realizează prin pompa metabolică de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$. O bună parte din energie se degajă sub formă de energie calorică. Căldura de activitate se degajă în două raze : căldura inițială (1 % din căldura de repaus) și căldura de restituție (30 % din căldura de repaus) ce apare tardiv, mai ales după încetarea stimulării.

f) Oboseala nervoasă. Inhibiția Vvedenski

Stimularea de joasă frecvență nu determină modificări ale conducerii chiar atunci cînd se prelungește pe durate de ore. Frecvențele mari (peste 1000 Hz) și prelungite determină creșteri ale perioadei refractare și scăderea numărului de impulsuri generate și conduse. Frecvența maximă de generare a potențialelor de acțiune într-un nerv a fost denumită labilitate funcțională a nervului în cauză (Vvedenski). Depășirea acestei frecvențe de stimulare duce la apariția unor blocaje ale conducerii nervoase (1/2, 1/3, 1/4 etc) iar la anumite valori foarte mari poate apare un blocaj total pe toată perioada stimulării (fenomenul Vvedenski de inhibiție prin excitație supraliminară).

III. SINAPSELE

Sinapsa este regiunea de contact neure-neurală sau neure-efectoare (mușchi, glandă) la nivelul căreia există diferențieri morfologice ce determină excitația sau inhibiția elementului postsinaptic atunci când neuronul presinaptic intră în activitate. Transmiterea se realizează cel mai frecvent prin medieri chimici (sinapse chimice) și mai rar electrice (sinapse electrice).

A. Caracterele morfologice generale ale sinapselor cu transmitere chimică (fig.66)

Orice sinapsă este alcătuită dintr-o regiune presinaptică și postsinaptică separate printr-un spațiu sinaptic. Prima descriere electronoptică se datorează lui Palade și Palay (1954).

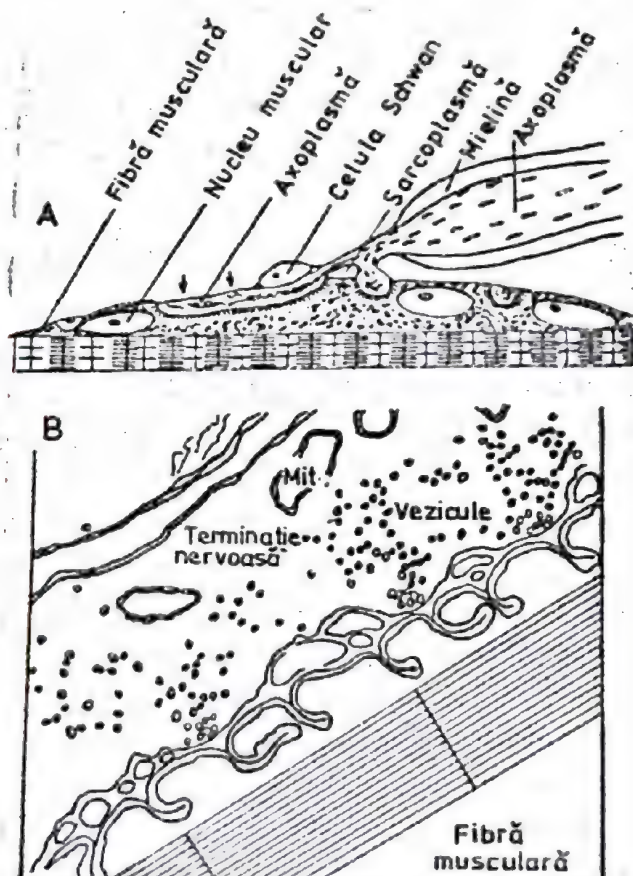


Fig.66 - Juncțiunea neuremusculară

Regiunea presinaptică: este reprezentată de terminația butenată a axonului ce stabilește contactul sinaptic. Butonul terminal conține citoplasmă, un număr variabil de mitocondrii (4-9), veziculele sinaptice și este limitat de o membrană.

Veziculele sinaptice reprezintă elementul caracteristic al regiunii presinaptice. Importantă modalitate de stocare a substanțelor mediatoare, ele derivă din reticulul endoplasmatic. Forma, densitatea și dimensiunile acestor vezicule variază în funcție de mediatorul conținut.

Spațiul sinaptic: este spațiul de 200 \AA cuprins între cele două membrane pre- și postsinaptică. La nivelul său s-au pus în evidență filamente cu orientare transversală ce asigură adezivitatea regiunii sinaptice și ar putea reprezenta un sistem de ghidaje, pentru moleculele de mediator care îl traversează.

Regiunea post sinaptică: reprezintă o porțiune diferențiată a membranei și citoplasmei periferice a elementului post-sinaptic (neuron, mușchi, glandă). Membrana postsinaptică este în general mai densă electronoptic și conține structurile receptoare caracteristice mediatorului folosit.

B. Caracterele funcționale ale sinapselor cu transmitere chimică

Sinapsele cu transmitere chimică au câteva caracteristici funcționale care, alături de aspectele morfologice deja enunțate, reprezintă un criteriu important de identificare. Aceste caracteristici sînt următoarele :

Unidirecționalitatea: la nivelul sinapselor mediatorul poate fi eliberat exclusiv din regiunea presinaptică care îl conține și determină efectele sale doar la nivel postsinaptic unde există receptorii specifici. Acest fapt determină sensul de circulație în întreaga rețea neuronală și neuro-erectoare.

Intârzierea sinaptică: etapele transmiterii chimice presupun o latență semnificativă. Datorită acestui fapt, între momentul depolarizării butonului terminal și momentul apariției activității postsinaptice se interpune un interval de 0,5-1,0 msec (în medie) ce reduce considerabil viteza de conducere în rețelele multineuronale.

Potențarea posttetanică: creșterea frecvenței de stimulare a terminației nervoase presinaptice determină o creștere a cantității de mediator eliberată în spațiul sinaptic la fiecare stimul.

Fatigabilitatea: stimularea prelungită și cu frecvență mare determină epuizarea rezervelor de mediator din butonul terminal și blocarea transmiterii sinaptice. În acest mod sinapsele acționează ca un filtru ce nu lasă frecvențele mari de stimulare să progreseze în rețeaua neuronală. Dacă la această fatigabilitate se adaugă susceptibilitatea deosebită a sinapsei la acțiunile factorilor fizici, chimici, toxici și farmacologici este lesne de înțeles de ce formațiunea sinaptică este adesea considerată ca cea mai semnificativă verigă elementară pentru funcția nervoasă centrală și periferică.

Inexcitabilitatea electrică a membranei postsinaptice: reprezintă ultimul criteriu funcțional important în recunoașterea sinapselor. Mecanismele ionice ale potențialului de acțiune nu pot fi declanșate ca în restul membranelor excitabile prin stimulare electrică. Ele sînt condiționate de apariția în zonă a mediatorului chimic ce interacționează cu structurile moleculare specifice denumite receptori.

C. Tipuri de sinapse cu transmitere chimică (fig. 67)

1. Sinapsele axo-dendritice reprezintă cel mai răspîndit tip de sinapsă din regnul animal. S-au descris variate modalități de conexiuni de acest tip din care vom cita: sinapsele de contact lateral, prin interdigitație prin fibre "câțărătoare", în unghi drept etc.

2. Sinapsele axo-somatice pot fi sinapse în "coș" sau "calice" sau sinapse prin buton terminal.

3. Sinapse axo-axonice: au fost descrise recent în sistemul nervos al vertebratelor (substanța reticulată, măduvă, talamus etc.).

4. Joncțiunea neuromusculară: caracteristică musculaturii striate, reprezintă cel mai bine cunoscut model de sinapsă cu transmitere chimică (fig. 66).

5. Sinapsele neuromusculare din musculatura netedă. Spre

deosebire de sinapsele din musculatura scheletică striată, aceste sinapse vegetative se realizează prin contact lateral. Axonul vegetativ prezintă din loc în loc, pe parcursul său, dilatații ce conțin vezicule sinaptice. La nivelul acestor dilatații se stabilesc contactele sinaptice cu fibrele musculare netede.

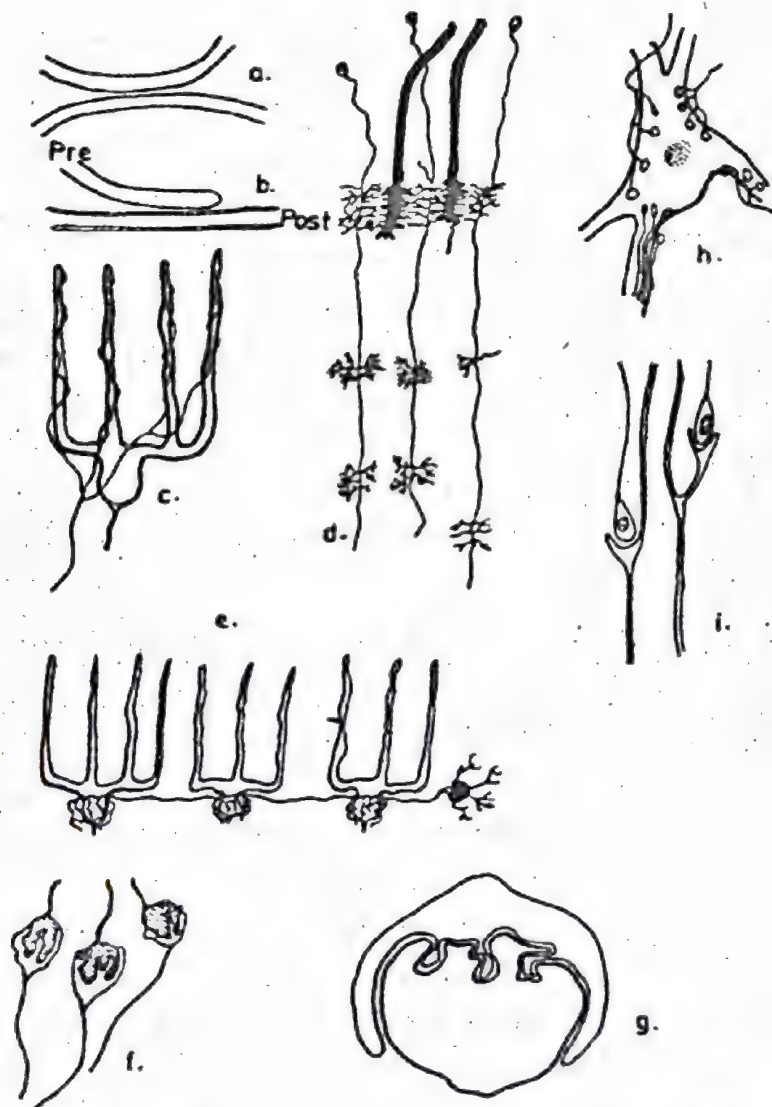


Fig.67 - Tipuri de sinapse. a- axo-axonică "în trecere", b - axo-axonică "terminală"; c - axo-dendritică cerebeloasă prin fibre "câțărătoare"; d - axo-dendritică prin interdigitație; e, f - axo-somatică "în coșuleț"; g, i - axo-somatică "în calice"; h - axo-somatică pe motoneuron medular.

D. Etapele fundamentale ale transmiterii sinaptice

Mecanismul transmiterii chimice a fost examinat și descris în detaliu la nivelul joncțiunii neuromusculare, una dintre cele mai abordabile și elementare sinapse. Etapele transmiterii, așa cum au fost observate la nivelul acestei structuri, sînt în linii mari extrapolabile și pentru restul sinapselor centrale și periferice. Diferențele inerente sesizate pînă în prezent nu par totuși a fi de ordin fundamental. Rezumînd aceste date se poate afirma că transmiterea sinaptică este constituită dintr-o succesiune de evenimente a caror desfășurare ar fi următoarea :

1. Sinteza mediatorului : procesul biochimic de sinteză al substanței mediatoare, cu toate particularitățile specifice, are loc atât la nivelul somai neuronale cît și la nivelul terminației nervoase. Ambele zone de sinteză sînt prevăzute cu echipamentul enzimatic necesar. Mediatorul chimic produs la distanță, în corpul neuronal, este transportat pînă la nivelul terminației prin fluxul axonal descendent deja menționat anterior.

2. Stocarea mediatorului : este procesul prin care se creează rezervele presinaptice de substanță necesare pentru momentul în care trenul de stimuli presinaptici va determina eliberarea într-un ritm mult mai mare decît cel de sinteză. Sodiul stocării este astăzi mult controversat. Pînă nu de mult se considera că veziculele sinaptice ar reprezenta sodiul unic al stocurilor presinaptice de mediator. Excesul de mediator ce nu putea fi stocat în vezicule se considera că ar fi hidrolizat de enzimele specifice din citoplasmă (acetilcolinesteraza - AChE - pentru acetilcolină, carboximetiltransferaza - COMT - și monoaminoxidaza MAO - pentru catecholamine). Cercetări recente pe sinapsa gigantă din organul electric al unor pești au dus la găsirea unor stocuri citoplasmatiche de mediator protejate de acțiunea enzimelor amintite. Se știe că stocurile de mediator sînt compartimentate. Se descrie astfel un compartiment stabil (de "depozit") ce cuprinde mediatorul de rezervă ce se eliberează mai tîrziu în cursul stimulării. Al doilea compartiment ar fi reprezentat de compartimentul labil, conținînd mediatorul imediat disponibil în momentul stimulării (fig.68).

3. Eliberarea mediatorului : este procesul prin care sub-

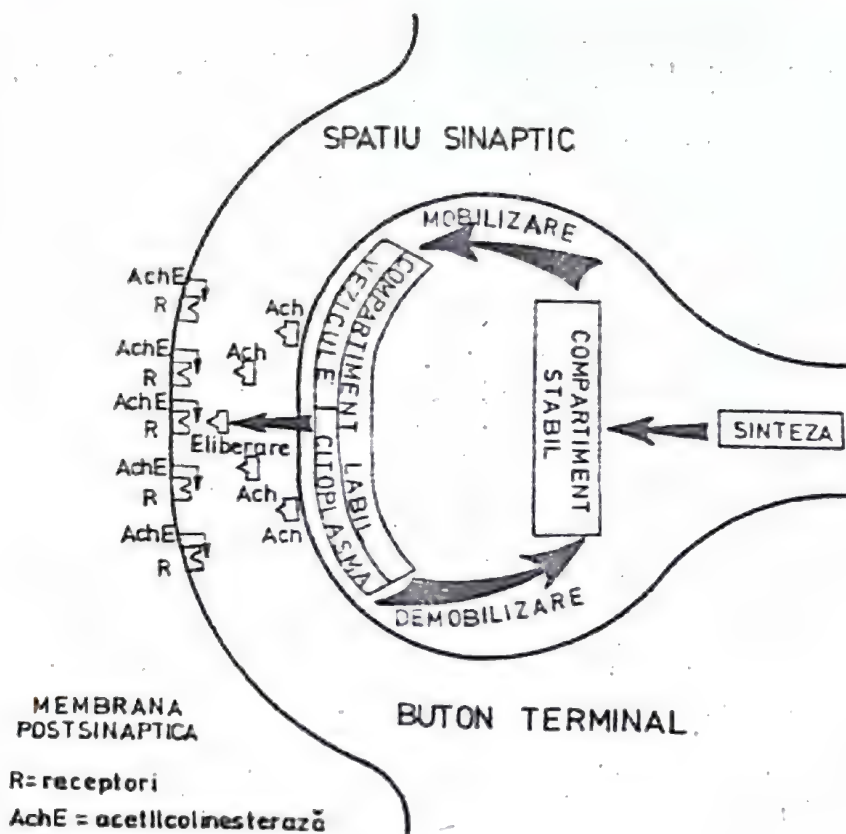
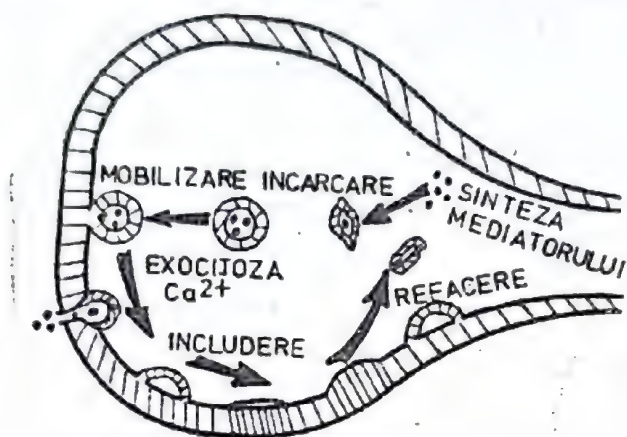


Fig.68 - Reprezentare schematică a etapelor transmiterii sinaptice.

stanța chimică mediatore ajunge în spațiul sinaptic. Acest proces este asimilat adesea cu un fenomen de neurosecreție explozivă declanșat de apariția potențialului de acțiune la nivelul membranei. Depolarizarea membranei butonului terminal determină în afara pătrunderii Na^+ și un influx masiv de Ca^{++} . Acest influx de Ca^{++} ar reprezenta mecanismul de cuplare a potențialului de acțiune cu secreția mediatorului. (Douglas și Poisner 1962). Ioni de calciu liberi din citoplasmă ar determina labilizarea mediatorului din depozitele imediat disponibile. Fixându-se pe ATP-ul din membrana veziculară, ionul ar determina modificări de conformație echivalând cu adeziunea veziculei de zona de eliberare, spargerea membranei și contracție urmate de expulzia conținutului în spațiul sinaptic. După gli-

rea conținutului vezicular prin exocitoză membrana acesteia ar fi încorporată în structura membranei presinaptice din care ulterior s-ar forma noi vezicule care se încarcă cu mediator (fig.69).



IPOTEZA RECICLARII VEZICULARE

Fig.69 - Ipoteza reciclării veziculare

Conform teoriei cuantice (Katz, Miledi 1954), eliberarea mediatorului s-ar realiza în pachete moleculare egale între ele numite cuante. În repaus cuantele se eliberează una câte una, cu frecvență scăzută. În momentul apariției potențialului de acțiune în teritoriul presinaptic, frecvența de descărcare a cuantelor de mediator crește atât de mult încât, prin sumare, ele determină apariția potențialelor postsinaptice ce se pot propaga. O singură descărcare va conține în condiții normale peste 150 cuante eliberate simultan.

4. Traversarea spațiului sinaptic: cuantele de mediator eliberate în spațiul sinaptic îl traversează prin mișcare browniană tinzând să ajungă la membrana postsinaptică.

5. Acțiunea postsinaptică a mediatorului: ajuns la nivelul membranei postsinaptice, mediatorul își exercită acțiunea prin cuplarea cu receptorii specifici. Acești receptori, incluși în structura membranei postsinaptice, reprezintă molecule a căror conformație stereochimică le permite să intre în interacțiune specifică cu molecula de mediator. Apariția complexului mediator-receptor determină modificări în structura membranei postsinaptice. Aceste transconformări reversibile au drept consecință modificările de

permeabilitate ce stau la baza răspunsului postsinaptic (vezi mai jos).

6. Inactivarea mediatorului: este procesul prin care se realizează scoaterea din circulație a mediatorului eliberat, în vederea reluării ciclului la stimulul următor. Viteza deosebit de mare cu care se realizează acest proces presupune existența unor mecanisme multiple (fig.70). Acestea sînt :

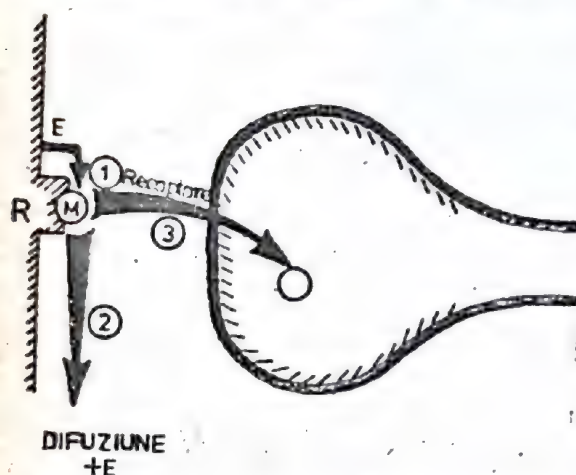


Fig.70

Inactivarea mediatorului prin:
1-hidroliză enzimatică (E) la nivelul membranei postsinaptice;
2-difuziune în spațiul extrasinaptic și inactivare prin enzime circulante sau tisulare;
3- recaptare în structura presinaptică pentru reutilizare

- Inactivarea postsinaptică: realizată cu ajutorul enzimelor hidrolizante din membrana postsinaptică. Aceste enzime, plasate frecvent în imediata apropiere a receptorilor, desfac complexul mediator-receptor pe măsură ce acesta se formează.

- Captarea postsinaptică: o parte din mediatorul ce nu a fost fixat pe receptori este captat de structura postsinaptică și trecut în citoplasma acesteia unde este inactivat.

- Difuzia extrasinaptică: o parte din mediatorul eliberat difuzează în spațiul extracelular unde este inactivat de enzimele hidrolizante cu sediu extracelular sau captat de celulele extrasinaptice (nevroglia, celule musculare, celule sanguine etc.).

- Recaptarea: elementul nervos presinaptic captează o parte din mediatorul eliberat în vederea reutilizării sale.

E. MEDIATORII CHIMICI (DATE GENERALE)

Ideea transmisiei chimice nu este de dată recentă. Confir-

marea ei este legată de cercetările lui Loewi (1921-1926) ce au urmat unui lung de șir de încercări anterioare. Pentru ca o substanță să fie considerată a reprezenta un mediator sinaptic este necesar ca ea să îndeplinească o serie de condiții formulate de Paton (1958) și Curtis (1963):

- să existe ca atare sau sub formă de precursor în teritoriul presinaptic;
- enzimele de sinteză să existe în același teritoriu;
- sistemul enzimatic de inactivare să fie prezent în teritoriul sinaptic;
- stimularea terminației nervoase presinaptice să determine eliberarea în cantități suficiente a acestei substanțe;
- aplicarea substanței la nivelul membranei postsinaptice să determine aceleași efecte cu stimularea presinaptică;
- sinapsa și substanța mediatoare să aibă același comportament în prezența diverșilor agenți farmacologici.

Dacă pentru principalii mediatori (acetilcolina și noradrenalina) aceste condiții sînt satisfăcătoare, există o serie de substanțe candidate la acest titlu a căror includere pe lista mediatorilor chimici ai influxului nervos așteaptă încă o confirmare definitivă. Este vorba despre : dopamină, serotonină, histamină, acidul gama-amine-butaric (GABA), unii amineacizi (glicină, taurină) precum și o serie de peptide făcînd parte din categoria hormonilor locali (angiotensină, plasmakinine, etc.). În cele ce urmează vor fi prezentate unele date sumare privind sinteza, modul de acțiune și inactivarea celor mai unanim acceptate substanțe mediatore.

1. ACETILCOLINA: este primul mediator chimic recunoscut ca atare.

a) Distribuție : Din categoria sinapselor colinergice fac parte : sinapsa neuromusculară (placa motorie), sinapsele efectoare (postganglionare) ale sistemului nervos parasimpatic (musculatura netedă, glande), sinapsele preganglionare din ganglionii parasimpatici dar și simpatici. În sistemul nervos central există structuri și circuite colinergice ce includ zone întinse din scoarța cerebrală, hipotalamus, talamus, hipocamp, nucleii bazali, cere-

bel etc.

b) Sinteza acetilcolinei: Are loc atât în pericariion cit și în butonii terminali respectînd următoarea secvență :

1. Acetat activ Acetilkinază → AcCoA

2. Ac-CoA + colină Colinacetilază → Acetilcolină + CoA

c) Inactivarea acetilcolinei: se face predominant pe cale enzimatică cu participarea enzimei specifice, acetilcolinesteraza (AChE). Enzima se concentrează mai ales la nivelul membranei postsinaptice, în imediata apropiere a receptorilor colinergici. Cantități semnificative apar însă și în citoplasma structurii presinaptice, în celulele gliale și diverse țesuturi. În sânge, ficat și alte organe există și așa zisa pseudocolinesterază, capabilă să scindeze alți esterii de colină (butiril colina).

d) Acțiunea postsinaptică a acetilcolinei: S-au descris două tipuri de receptori la acetilcolină: receptori muscarinici (M) și receptori nicotinici (N). Avînd două grupări active, acetilcolina este capabilă să intre în interacțiune alosterică cu ambele categorii de receptori, determinînd acțiuni diferite în funcție de gruparea interesată. Aceste grupări sînt similare cu cele ale muscarinei și respectiv nicotinei de unde și denumirea receptorilor.

Receptorii de tip M se întîlnesc în sinapsele parasimpatice periferice din cord, iris, tubul digestiv, căile biliare și urinare, musculatura uterină și tubară, musculatura căilor respiratorii, glandele exocrine. Astfel de receptori au fost găsiți și în sinapsele preganglionare din ganglionii simpatici și medula suprarenală (unde predomină însă receptorii N) precum și în majoritatea sinapselor colinergice centrale.

Cuplarea alosterică a acetilcolinei cu acești receptori determină în majoritatea structurilor inclusiv sistemul nervos central efecte depolarizante, excitatoare. Excepție face musculatura cardiacă și unii neuroni centrali unde apar fenomene de hiperpolarizare și inhibiție. Caracterizați prin afinitatea pentru muscarină, acești receptori M sînt blocați de atropină.

Receptorii de tip N se întîlnesc în joncțiunea neuromusculară (placa motorie), în sinapsele preganglionare din gan-

glionii simpatici, medulosuprarenală precum și în sistemul nervos central (celulele Renshaw din măduvă, neuronii hipotalamici etc.). Prin cuplarea alosterică cu acești receptori acetilcolina determină exclusiv depolarizare și inițierea potențialului de acțiune cu efectele sale specifice (contractia musculaturii scheletice, descărcarea de noradrenalină și adrenalină, potențiale de acțiune). Avînd afinitate pentru nicotină, receptorii de tip N sînt blocați de curara (d-tubocurarină) și hexametoniu (ganglioplegie).

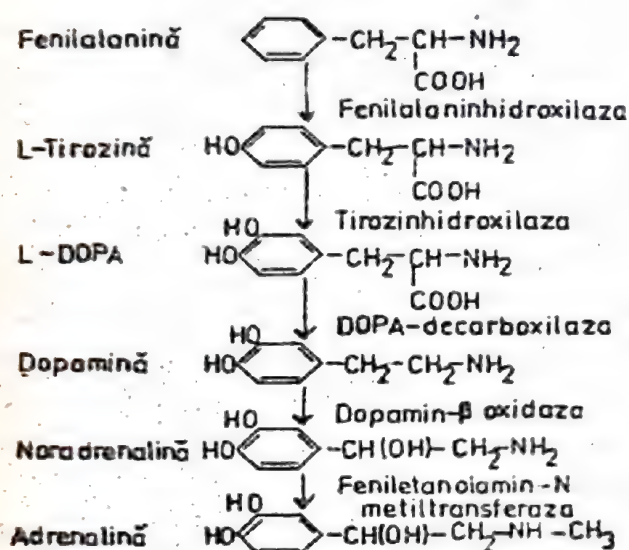
2. MEDIATIA ADRENERGICA : sub acest generic se vor detalia proprietățile neurotransmițătoare caracteristice unui număr de trei amine biogene (catecolamine) strîns legate între ele în ceea ce privește sinteza, inactivarea, acțiunile sinaptice și caracteristicile farmacologice. Aceste amine sînt : adrenalina, noradrenalina și dopamina. De fapt doar noradrenalina și dopamina sînt mediatori sinaptici cu reală semnificație funcțională. Adrenalina este componentul esențial al secreției hormonale medulo-suprarenale. Reprezentarea sa în substanța mediatoare eliberată de terminațiile nervoase adrenergice (simpatică) este minoră.

a) Distribuție : Noradrenalina este mediatorul terminațiilor nervoase vegetative postganglionare simpatică prezente la nivelul tuturor efectorilor vegetativi periferici (mușchi netezi, glande). La nivelul central, cel mai bogat în adrenalină este locul cîrului care trimite prelungiri noradrenergice atît descendente (spre centrii vegetativi din bulb, colicula laterală) cît și ascendente (spre hipotalamus, cerebel, sistemul limbic și neocortex).

Dopamina este reprezentată mai ales la nivel central. La periferie, ea a putut fi găsită doar în unele teritorii de inervație simpatică (plămîn, intestin, interneuronii din ganglionii simpatici). Majoritatea dopaminei cerebrale a fost găsită în nucleii bazali, în căile nigro-striate și mezencefalo-limbice. Spolierea de mediator a acestor zone afectează grav căile motorii extrapiramidale determinînd apariția bolii Parkinson. Există un important sistem dopaminergic tubero-infundibular implicat în

sinteza și eliberarea neurosecrețiilor hipotalamice.

b) Sinteza catecolaminelor: Etapele biosintezei catecolaminelor din precursorii fenilalanină și l-tirozină sunt prezentate în schema alăturată (fig.71). Etapa limitantă principală a procesului se situează la nivelul tirozin hidroxilazei.



c) Inactivarea catecolaminelor se realizează predominant pe cale enzimatică (fig.72). Două enzime sunt implicate în acest proces; monoaminoxidaza (MAO) și catecol-oximetiltransferaza (COMT). În timp ce MAO are o localizare predominant mitocondrială, COMT se găsește liberă în citoplasmă de unde este ușor eliberată în

Fig.71 - Sinteza catecolaminelor

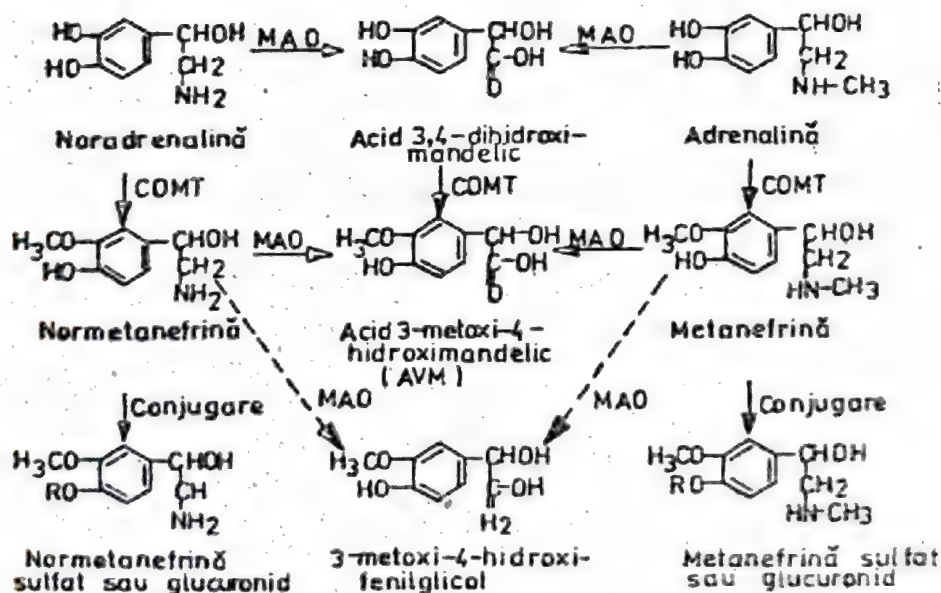


Fig.72 - Căile inactivării catecolaminelor

spațiul extracelular.

d) Acțiunea postsinaptică a catecolaminelor : ca și în cazul acetilcolinei, catecolaminele au acțiuni diferite în funcție de tipul receptorilor din structura-țintă. S-au descris (Ahlquist 1948) două tipuri de receptori adrenergici. Receptorii de tip alfa sînt responsabili de reacțiile postsinaptice cu caracter excitator în timp ce receptorii de tip beta sînt considerați a genera în teritoriul postsinaptic reacții de tip inhibitor precum și modificări metabolice. În timp ce noradrenalina este un mediator predominant alfa-adrenergic, adrenalina și dopamina sînt atât alfa - cît și beta -adrenergice. Dopamina acționează și asupra unor receptori specifici dopaminergici.

Acțiunile periferice ale catecolaminelor în funcție de tipul de receptor sînt prezentate în tabelul alăturat.

Efecte alfa- și beta-adrenergice periferice

Organ	Acțiuni	Receptor	Obs.
Vase sanguine mari	vasoconstricție	alfa	In vasele din mușchi predomină receptorii beta.
Vase din mușchiul scheletic	vasodilatație	beta	
Vase coronare	vasodilatație	beta	
Vase din alte organe (creier, ficat, mucoase, rinichi, mezenter)	vasoconstricție	alfa	Beta-receptori puțini
Vene	venoconstricție	alfa	-
Card	tahicardie, inotropism și dromotropism +, intensificarea metabolismului cardiac, efect batmetrop +	beta	Se pare că nu există receptori alfa
Capsula splenică	contractie	alfa	-
Bronhii	relaxare	beta	-
Intestin	relaxare	alfa și beta	-
Mușchi dilatator al irisului	midriază (contractie)	alfa	-
Veziica urinară	relaxare	alfa și beta	-

Organ	Acțiuni	Receptor	Obs.
Ureter	contractie	alfa	-
Uter	contractie	alfa	Răspunsul depinde de contextul endocrin
	relaxare	beta	-
Glande sudoripare	secreție	alfa	-
Mușchii striati	favorizarea contractiei și tremor	beta	-
Glicogenoliză hepatică	hiperglicemie	beta	-
Glicogenoliză musculară	hiperlactacidemie	alfa sau beta	-
Tesut adipos	lipoliză		
	creșterea AGL	beta	-
Metabolism g-ral	creșterea QO_2	beta	-
Pancreas endocrin	scăderea secreției de insulină	alfa	-
	creșterea secreției de insulină	beta	-
Epifiză	secreție de melatonină	beta	-

Date recente au demonstrat faptul că beta receptorii pot fi clasificați în două subgrupe : - beta-1-receptori implicați în efectele cardiace, o parte din efectele intestinale și acțiunea lipolitică ; - beta-2-receptori responsabili de acțiunile vasculare, bronșice și pe musculatura striată.

La nivel central mecanismele adrenergice par a fi implicate în starea de veghe și somn, în reacțiile de apărare declanșate în formația reticulată ascendentă mezencefalo-diencefalică. Este cunoscută reacția de "trezire" însoțită de convulsii și tremor ce urmează administrării de catecolamine. Acțiunile dopaminergice sînt implicate în mecanisme extrapiramidale exercitînd efecte inhibitorii la nivelul nucleilor bazali și excitatorii la nivelul câșilor reticulo-spinale.

Rolul metabolic important jucat de beta-receptori a determinat aprofundarea mecanismelor declanșate de stimularea de tip

beta-adrenergic. In structura acestor receptori intră adenilciclaza a cărei activare determină formarea de AMP-ciclic. Exercitându-și rolul de al II-lea mesager hormonal intracelular, cAMP determină modificările metabolice responsabile de răspunsul adesea complex al structurii postsinaptice. După unele date, și în cazul receptorilor colinergici cuplarea cu mediatorul ar declanșa un mecanism similar. Prin activarea unei guanilciclaze s-ar determina producerea de cGMP răspunzător, cel puțin în parte, de unele efecte postsinaptice de natură colinergică.

3. SEROTONINA: 5-hidroxitriptamina (5-HT) este o amină biogenă ce reprezintă poate cel mai izbitor exemplu de hormon local implicat și în procesele mediatiei chimice ale influxului nervos.

a. Distribuție: Aproximativ 90 % din serotonina aflată în organism se află la nivelul tubului digestiv, 8-9 % se găsește în plachete, iar în sistemul nervos central doar 1-2 %. Tesuturile cele mai bogate în 5-HT sînt glanda pineală și celulele enterocromafine din tubul digestiv. Rolul de mediator chimic pare a fi jucat doar la nivelul structurilor centrale unde există neuroni serotoninergici localizați în nucleii ce aparțin FR inhibitorii rombomezencefalice. De la nivelul lor pleacă atât căi serotoninergice ascendente spre talamus și sistemul limbic, nucleul caudat aria postrema, scoarță și cerebel, cît și descendente spre substanța cenușie din măduvă.

b. Sinteză : Rolul de precursor în sinteza serotoninei este jucat de triptofan. La nivelul pinealocitelor serotonina este utilizată ca precursor în sinteza melatoninei. Aceste căi sînt rezumate în figura alăturată (fig.73).

c. Inactivare : calea majoră de degradare a serotoninei este cea a desaminării oxidative catalizată de aceeași enzimă ca în cazul catecolaminelor (MAO). Catabolitul rezultat este 5-hidroxiindolacetaldehida ce poate fi ulterior oxidată la acidul 5-hidroxi-indolacetic (5 HIAA) sau redusă la 5-hidroxitriptofol.

d. Acțiunile serotoninei: În calitate de hormon local, produs în afara structurilor sinaptice, serotonina exercită o serie de acțiuni deja enumerate în alte capitole. La nivelul vaso-

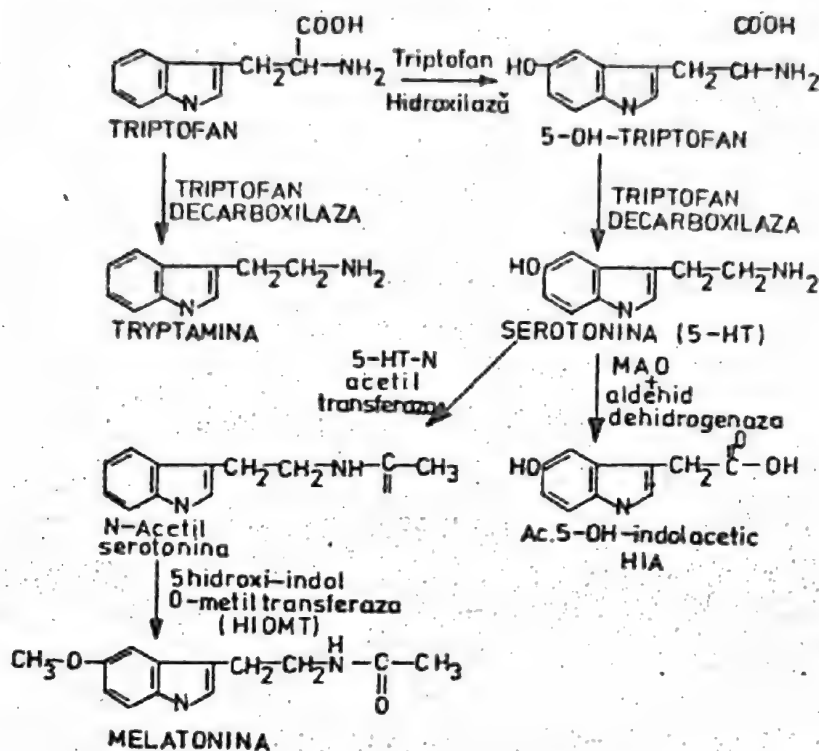


Fig.73 - Sinteza și metabolismul serotoninei

ler de sânge serotonina exercită efecte vasoconstrictoare. Excepție fac vasele din mușchii scheletici și piele unde serotonina determină efecte dilatatoare. La nivelul tubului digestiv există receptori diferiți ca localizare și acțiune. Receptorii D, aflați la nivelul fibrelor musculare netede mediază efectele contracturante ale hormonului în timp ce receptorii M, localizați pe membrana celulelor ganglionare inhibitorii, determină efecte micrelaxante. S-a descris și o a treia categorie de receptori T. Efectele nervose centrale ale serotoninei pot fi atribuite acțiunii sale sinaptice, de mediator chimic. În această calitate, serotonina determină scăderea frecvenței de descărcare spontană în trunchiul cerebral, nucleii bazali și scoarță. Doar neuronii triptaminergici (serotonergici) din sistemul limbic prezintă răspunsuri excitatoare. Mediația serotonergică este astăzi implicată în funcționarea circuitelor multineuronale responsabile de anumite activități nervoase centrale. Astfel este cazul funcției de termoreglare în cadrul

13 aminoacizi.

a. Distribuție: polipeptidul a fost găsit în toate structurile peretelui intestinal precum și în numeroase structuri nervoase periferice (nervi și ganglioni) și centrale, (substanța neagră, planșeul ventriculului IV, mezencefal, hipotalamus, nucleul caudat și talamus). În măduvă, rădăcinile dorsale conțin de 10 ori mai multă substanță P decât rădăcinile ventrale.

b. Acțiune: substanța are acțiune contracturantă pe musculatura netedă dar și o acțiune vasodilatatoare. Stimularea retinei determină eliberarea sinaptică a acestui polipeptid. Acțiunea neurală este de tip depolarizant, excitator. Substanța P ar exercita și un rol trofic fiind implicată, alături de o proteină numită factor de creștere nervoasă, în diferențierea și regenerarea neuronală.

8. ALTE PEPTIDE CU ROL PREDOMINENT MODULATOR LA NIVEL SINAPTIC

Cercetări recente au pus în discuție rolul jucat de o serie de polipeptide în funcția sinaptică a unor structuri nervoase. Dintre aceste peptide unele sînt deja cunoscute pentru rolul de hormoni locali jucat în numeroase țesuturi. Din această categorie fac parte plasmakininele și angiotensina, deja descrise în alte capitole. Astfel, neurokinina înrudită cu bradikina este considerată mediatorul principal al durerii și are unele efecte nervoase centrale. Angiotensina sintetizată la nivelul neuronilor centrali a fost implicată într-o serie de mecanisme neuro-endocrine centrale cum ar fi geneza unor ritmuri nictemerale, neurosecreția și facilitarea transmiterii sinaptice adrenergice, apariția senzației de sete, reglarea echilibrului hidroelectrolitic cerebral. Este mult discutată astăzi și prezența altor polipeptide specifice cerebrale cu rol sinaptic modulator și neurosecretor (neurofizine).

căreia serotonina declanșează hipertermia. Serotonina centrală este implicată și în funcția de percepție senzorială ca factor limitant al intensității percepției stimulilor și a reacției motorii corespunzătoare. Unele substanțe halucinogene, cum ar fi acidul lisergic (LSD) sau tranchilizantele, interferează cu mediația serotoninergică. Serotonina este considerată un veritabil hormon al somnului. Această acțiune este potențată de catecolamine.

4. HISTAMINA - ca și serotonina, histamina reprezintă un hormon tisular rezultat din metabolismul local, care își exercită eventualele acțiuni de mediator chimic doar la nivelul anumitor terminații nervoase histaminergice.

a. Distribuție: histamina se găsește în marea majoritate a țesuturilor. Concentrațiile maxime au fost găsite în piele, mucoasa gastro-intestinală, plămâni, mastocitele tisulare și bazofilele circulante. La nivelul SNC s-au găsit neuroni histaminergici la nivelul hipotalamusului, cerebelului, rădăcinile posterioare ale măduvei. Anumite fibre postganglionare simpatice și senzoriale sînt deosebit de bogate în histamină.

b. Sinteza: Histamina rezultă din decarboxilarea aminoacidului l-histidină (fig.59).

c. Inactivare: degradarea enzimatică are loc pe mai multe căi sub acțiunea unor enzime cum ar fi histamin-metil transferaza, histaminaza (deaminază) sau acetilaza (fig.74).

d. Acțiuni: Acțiunile generale realizate de histamină în calitate de hormon tisular local sînt multiple. Deosebit de semnificative în condiții fiziologice ar fi : acțiunea vasodilatatoare și hipotensivă și funcția gastrosecretoare. La aceste acțiuni se mai pot adăuga : venoconstricția, bronhoconstricția, stimularea motilității intestinale, creșterea permeabilității capilare etc. Detaliile acestor acțiuni au fost deja prezentate.

S-au descris două tipuri de receptori histaminergici: H_1 și H_2 . Receptorii de tipul H_1 sînt responsabili de efectele contracturante la nivel de musculatură netedă în timp ce receptorii H_2 determină răspunsul gastrosecretor și cardioaccelerator. Ambele tipuri sînt reprezentate în teritoriul vascular. Fără să se excludă existența unor neuroni histaminergici se consideră în majori-

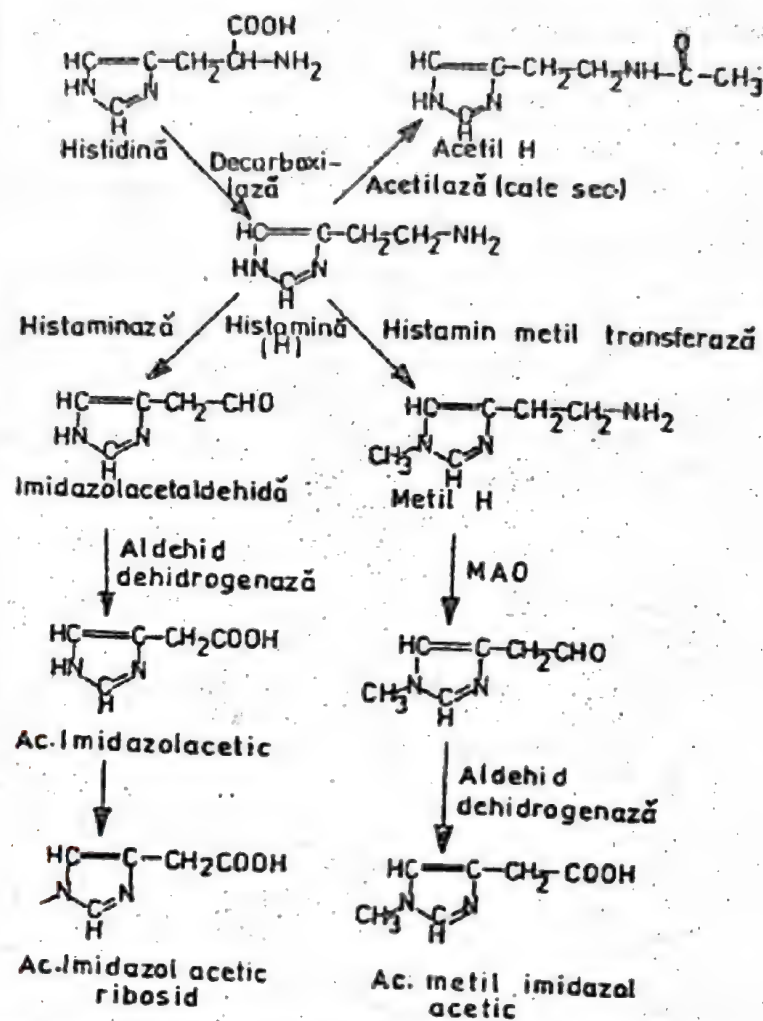


Fig.74 - Sinteza și metabolismul histaminei

tatea cazurilor că amina ar fi mai degrabă un modulator al transmiterii sinaptice și nu un mediator propriu-zis. Histamina facilitează transmiterea ganglionară simpatică și exercită efecte inhibitoare la nivel cortical. În localizările hipotalamice histamina ar putea fi implicată și reglarea circulației locale. Este discutată și activitatea sa în calitate de mediator al durerii la nivelul terminațiilor senzitive periferice.

5. ACIDUL GAMA-AMINO-BUTIRIC (GABA): este considerat a fi unul dintre cei mai probabili mediatori inhibitori centrali.

a. Distribuție : Cele mai mari concentrații de GABA au fost găsite în substanța neagră, globus pallidus, hipotalamus,

nucleii cerebeloși substanța cenușie periaeductală, nucleul caudat, talamusul medial.

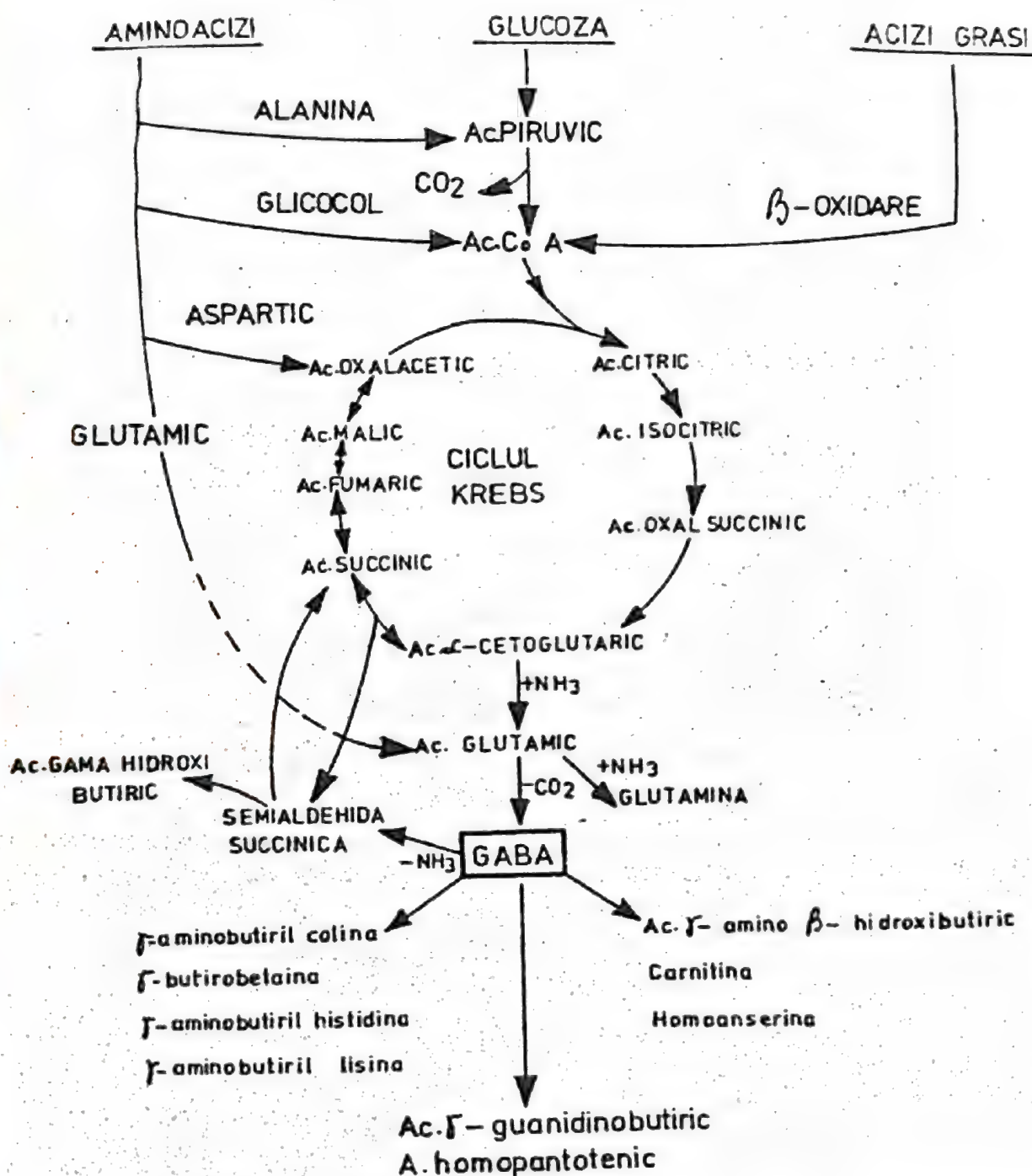


Fig.75 - Metabolismul GABA

b. Sinteza: Acidul gama aminobutiric este un produs de decarboxilare a acidului glutamic strins legat de metabolismul oxidativ al hidrocarbonatelor la nivel de sistem nervos central (fig.75).

c. Inactivare: Inactivarea produsului are loc prin transaminare sub acțiunea GABA-transaminazei. Semialdehida succinică rezultată este convertită printr-o dehidrogenare ulterioară în acid succinic intrând în ciclul Krebs. Există numeroase căi alternative de degradare. Unii cataboliți candidează chiar pentru situația de mediatori chimici centrali (gama-butyrobetaina, acidul gama-guanidinbutiric, homocarnosina, acetylcarnitina, carnitina etc.)(fig.75).

d. Acțiuni: GABA este considerat a determina efecte inhibitorii la nivelul scoartei, a nucleului amigdalian și candel. Eliberat de axonii celulelor Purkinje ar determina inhibiția neuronilor din nucleul Deiters. Acționează la nivelul membranei postsinaptice determinând hiperpolarizare și potențiale inhibitorii. Aminoacidul este considerat a participa și la mecanismele inhibitoare medulare.

6. ALTE AMINOACIZI IMPLICATI IN TRANSMITEREA NERVOASA CENTRALA

Cercetări neurochimice și electrofiziologice recente au permis evidențierea rolului posibil inhibitor sau excitator jucat de unii aminoacizi găsiți în țesutul cerebrel-spinal.

a. Aminoacizi cu rol inhibitor: din această categorie fac parte în afară de GABA, glicina, alanina, cistationina și serina. Mai bine cunoscută este glicina care joacă rol inhibitor, hiperpolarizant asupra neuronilor motori și interneuronilor medulari. Aminoacidul este lipsit de efecte corticale.

b. Aminoacizi cu rol excitator: sînt acidul glutamic și aspartic. Fiind profund implicați în metabolismul intermediar al țesutului nervos, rolul sinaptic jucat de acești aminoacizi este dificil de stabilit.

7. SUBSTANTA P : găsită de von Euler și Gaddum (1931) în sistemul nervos și intestin, substanța P este un polipeptid cu

9. ROLUL NEUROMODULATOR AL PROSTAGLANDINELOR (PG)

Numeroasele funcții de hormoni locali atribuite acestor acizi grași nesaturați au fost deja discutate cu alte ocazii. Prostaglandinele E și F au fost găsite în cantități semnificative și în sistemul nervos central și periferic. Eliberate spontan sau prin stimulare, ele provoacă efecte de tip inhibitor.

10. MEDIATIA PURINERGICA

O serie de derivați purinici de tipul ATP-ului, ADP-ului, AMP-ului, adenozeinei, sînt astăzi implicați în unele mecanisme sinaptice. Se descriu terminații purinergice inhibitoare în tubul digestiv cu excepția colonului unde aceleași terminații au efecte excitatoare similare cu cele din musculatura vezicii urinare. Compușii purinici ar putea juca și un rol blocant al transmiterii sinaptice centrale, avînd în vedere probabila implicare în mecanismele inducerii somnului. Alături de PGE, derivații purinici ar putea reprezenta o posibilitate de reglare prin conexiune inversă a cantității de mediator eliberat din terminațiile colinergice și adrenergice.

MODALITĂȚILE RĂSPUNSULUI POSTSINAPTIC

În funcție de natura mediatorului și a receptorilor din membrana postsinaptică, stimularea presinaptică poate genera două tipuri de răspuns postsinaptic :

a. Potențialul postsinaptic excitator (P.P.S.E.) : este un răspuns local de tip depolarizant determinat de creșterea generală a permeabilității la Na^+ și K^+ (fig.76). Potențialul de acțiune (PA), ca manifestare propagată, apare abia în momentul în care depolarizarea atinge valoarea prag necesară. În condiții fiziologice capacitatea unui PPSE de a genera un PA depinde de plasarea sinapsei active pe suprafața neuronului. Se consideră că PPSE generat de o sinapsă nu declanșează un PA decît dacă reușește să determine o depolarizare supraliminară a somei neuronale. Datorită distanței mari la care se află, sinapsele axodendritice nu sînt capabile să inducă izolat PA (să pună în activitate întregul neuron). Ele pot modifica, prin propagare electrotonică, potențialul de membrană din zonele alăturate, schimbînd astfel excitabilitatea la nivelul altor sinapse mai mult sau mai puțin apropiate. Excep-

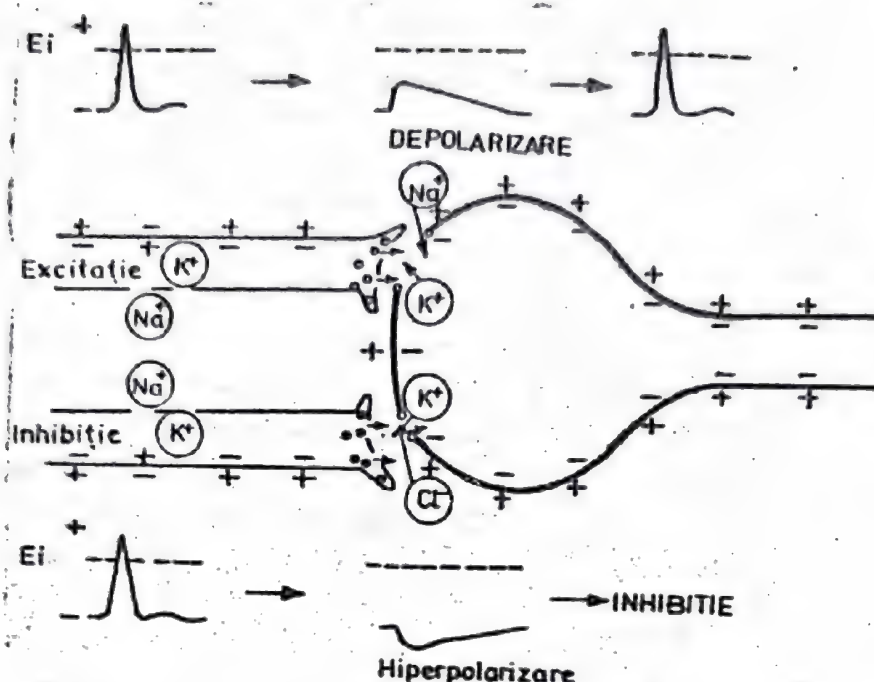


Fig. 76 - Mecanisme ionice ale potențialelor post-sinaptice excitatorii (PPSE) și inhibitorii (FPSI).

ție fac sinapsele de pe porțiunea inițială a dendritei.

Sinapsele axo-somatice ca și cele axo-axonale sînt capabile să genereze potențiale de acțiune propagate (denumite și spike-uri somato-dendritice). Cele mai bine plasate din acest punct de vedere sînt sinapsele din zona conului de emergență a axonului motor unde pragul de excitație este în general mai scăzut.

b. Potențialul postsinaptic inhibitor (PPSI): este o a doua modalitate de răspuns sinaptic în cursul căreia prin interacțiunea receptor-mediator are loc o creștere exclusivă a permeabilității postsinaptice pentru K⁺ și Cl⁻ în timp ce permeabilitatea la Na⁺ rămîne nemodificată. În acest mod apare o hiperpolarizare tranzitorie. Prin propagare electrotonică, PPSI deprimă excitabilitatea zonelor din jur sau chiar a întregului neuron împiedicînd apariția PA sub efectul unor stimuli excitatori. Astfel de conexiuni reprezintă adevărate filtre ce modulează transmiterea în lanțurile neuronale.

c. Inhibiția presinaptică: În cazul unor sinapse axo-axona-

În excitatorii depolarizarea sinaptică se propagă electrotonic până la nivelul butonului terminal al axonului postsinaptic. Această depolarizare relativ persistentă reduce cantitatea de mediator eliberată din butonul terminal. Acest fenomen este denumit inhibiție presinaptică și se explică prin faptul că eliberarea mediatorului depinde de amplitudinea totală a depolarizării și bruschețea cu care aceasta se produce.

d. Inhibiția recurentă: este vorba de fapt despre inhibiția chimică post sinaptică exercitată de un interneuron asupra unui axon cu care face sinapsă. Acest interneuron este declanșat de însăși activitatea axonului ce urmează a fi inhibat sau a unui axon similar. Acești axoni stabilesc contacte sinaptice cu interneuronul inhibitor pe care îl pun în acțiune (fig.77).

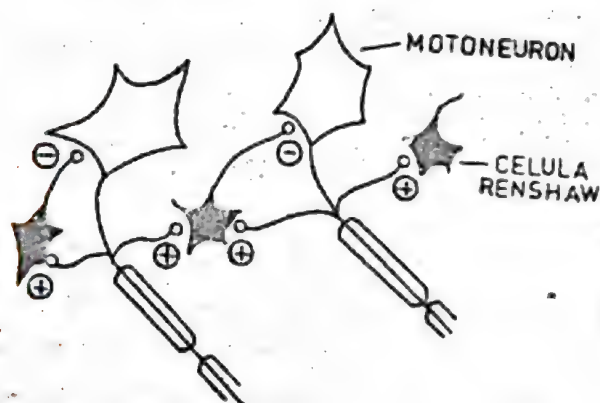


Fig. 77 - Inhibiția recurentă

În acest mod se realizează bucle de tipul conexiunii inverse ce controlează funcții nervoase importante (vezi datele privind circuitul stabilit prin neuronii Renshaw).

IV. PRINCIPII DE ORGANIZARE ȘI FUNCȚIONARE SINAPTICĂ NEURONALĂ

A. ACTIVITATEA REFLEXĂ. ARCURI REFLEXIVE MONO ȘI POLISINAPTICE

Reflexul este modul elementar de funcționare a sistemului nervos în care un stimul de anumită natură și intensitate determină intrarea în activitate și emiterea unui răspuns motor a-

decat. Ansamblul neuronal implicat în desfășurarea unui act reflex poartă numele de arc reflex. Reflexele nu sînt acte conștiente iar actele psihomotorii conștiente (executarea unei comenzi) nu sînt considerate a fi de natură reflexă. Organizarea și principiile activității reflexe au fost studiate mai ales pe mîduva eliberată prin decerebrare de influențele inhibitorii centrale.

Reacțiile reflexe pot fi înăscute (fundamentale) sau dobîndite (condiționate). Cele înăscute sînt caracteristice speciei și invariabile. Ele pot avea un caracter complex (reflexul alimentar, sexual, de apărare, de orientare) sau pot fi simple (tuse, strănut, reflex rotulian). Reflexele condiționate, descrise de Pavlov, se realizează prin asocierea în condiții deja descrise cu alte ocazii, a stimulilor fundamentali cu stimuli indiferenți din mediu. Funcționarea lor implică activitatea celor mai superioare etaje ale sistemului nervos central și mai ales a scoarței cerebrale.

După tipul receptorilor implicați în declansarea reacției, reflexele pot fi exteroceptive (tactile, termice, dureroase, vizuale, olfactive, auditive etc.), proprioceptive (mistatice, osteotendinoase) sau interoceptive (reflexe baroreceptive, respiratorii etc.).

a. Arcuri reflexe mono- și polisinaptice (fig.78).

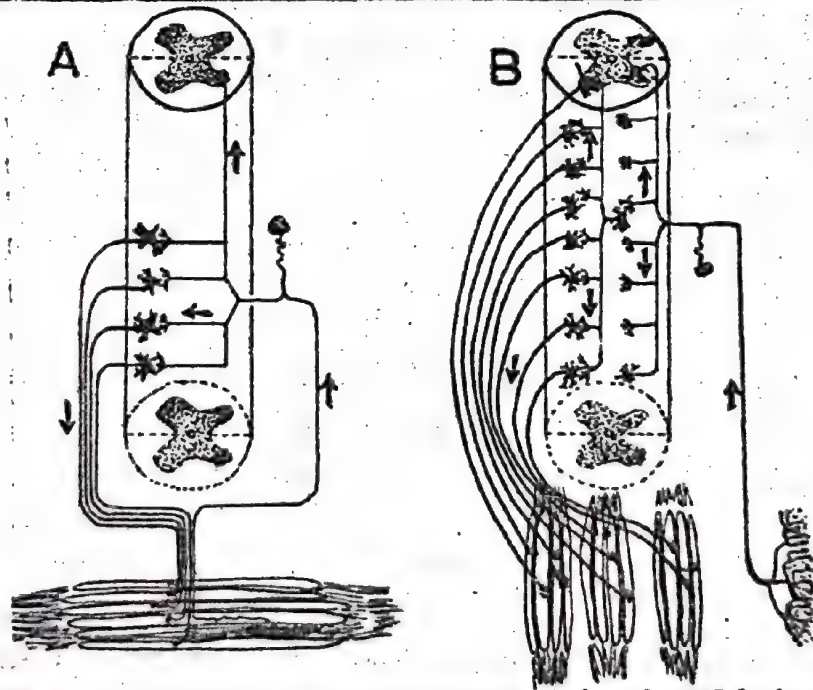


Fig.78 - Arc reflex monosinaptic (A) și polisinaptic (B)

Arcul reflex elementar este format în principiu dintr-un receptor (diferențiere specifică sau chiar terminație nervoasă liberă), a căreia cale aferentă este reprezentată de dendrita neuronului senzitiv a cărui axon face sinapsă cu neuronul motor al cărui axon alcătuiește calea eferentă spre organul efector. Din această categorie face parte de exemplu reflexul de întindere (vezi funcția reflexă a măduvei).

De obicei organizarea arcurilor reflexe depășește în complexitate reflexul monosinaptic. Între neuronul senzitiv și cel motor se interpun o serie de neuroni intercalari (interneuronii) a căror conectare polisinaptică crează posibilitățile variate de răspuns necesare adaptării la condițiile de mediu. Un astfel de reflex ar fi reflexul medular de retragere al segmentului stimulat.

b. Arcul reflex vegetativ are o organizare diferită de cea a reflexelor somatice. În afara neuronilor senzitiv și motor la arcu reflex participă și un neuron ganglionar. Sinapsa ganglionară fragmentează calea eferentă în două segmente : pre- și postganglionar. La nivelul acestei sinapse are loc o modulare a impulsului efector vegetativ prin activitatea proprie acestor structuri (vezi capitolul respectiv).

c. Receptorii senzoriali și mecanismul lor bazic de acțiune

Aspectele esențiale ale diferitelor tipuri de receptori periferici vor fi detaliate în capitolul referitor la analizatori. În linii mari pot fi descrise 5 tipuri bazice de receptori:

- mezanoreceptorii - capabili să detecteze deformarea mecanică a receptorului sau a celulelor adiacente;
- termoreceptorii - care detectează modificările ambianței termice ;
- nociceptorii - destinați detectării lezării chimice sau mecanice a țesuturilor;
- receptori electromagnetici - ce detectează lumina (ochi și bastonase);
- chemoreceptorii - ce intră în activitate în prezența unor stimuli chimici (gustativi, olfactivi, vascolari, osmore-

ceptari etc.).

Aceste structuri se caracterizează prin sensibilitatea lor diferențiată. Foarte sensibili la anumiți stimuli, ei sînt aproape insensibili la alte forme de stimulare de intensitate normală. Pe lîngă sensibilitatea diferențiată, la specificitatea senzației contribuie și faptul că fibrele nervoase ce transportă impulsul de la un anumit tip de receptor se termină într-o arie specifică a sistemului nervos central.

Receptorii sînt adevărați traductori capabili să transforme diferitele forme ale energiei stimulante în impuls nervos. Există două modalități principale ale acestui mecanism de traducere :

- potențialul generator : efectul mecanic sau chimic al stimulului se exercită în ultimă instanță direct asupra terminației nervoase determinînd modificarea permeabilității sale ionice și apariția unei depolarizări locale ce se propagă electrotonic pînă la primul nod Ranvier unde generează un potențial de acțiune;

- potențialul de receptor : celulele receptorului, depolarizate sub acțiunea stimulului, stimulează electrotonic terminațiile nervoase senzitive aplicate pe corpul celular.

Amplitudinea acestui potențial este direct proporțională cu intensitatea stimulului (fig.79 A). Durata relativ mare a potențialului generator sau receptor permite apariția unor potențiale de acțiune repetate la nivelul terminației nervoase. Frecvența acestor descărcări repetitive este direct proporțională cu intensitatea stimulului. Durata relativ mare a potențialului generator sau receptor permite apariția unor potențiale de acțiune repetate la nivelul terminației nervoase (fig.79 B). Frecvența acestor descărcări repetitive este direct proporțională cu amplitudinea potențialului generator sau de receptor (fig.79 C). Prin urmare, la nivelul receptorului intensitatea stimulării este tradusă în frecvența descărcărilor nervoase în timp ce durata sa determină durata trenului de potențiale de acțiune.

Funcția receptorilor este condiționată de existența fenomenului de adaptare. Frecvența de răspuns la o stimulare tinde

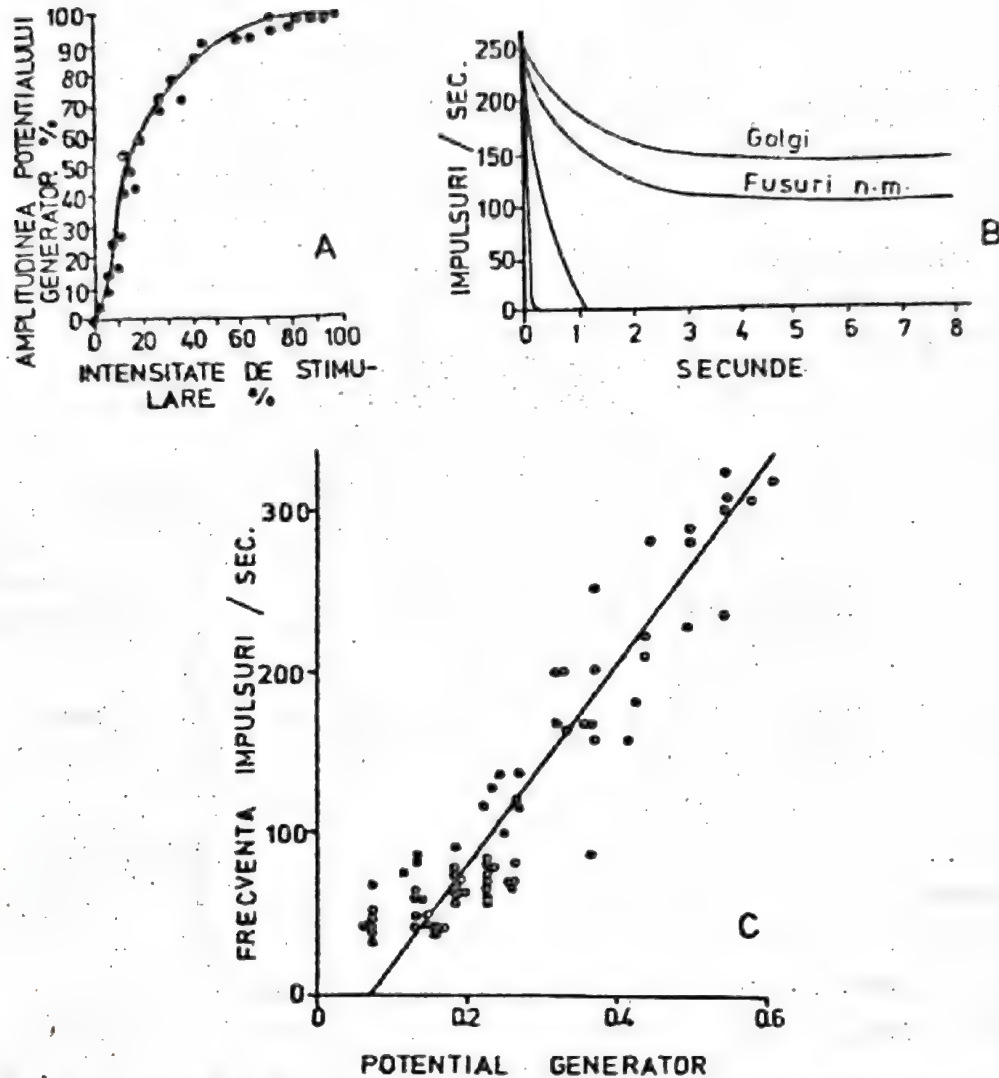


Fig.79 - Potențialul generator în corpusculii senzitivi
A - relațiile dintre amplitudinea potențialului generator și intensitatea stimulării;
B - rapiditatea adaptării la o intensitate de stimulare în diferiți receptori (stînga; adaptare rapidă; dreapta; adaptare lentă);
C - relația dintre amplitudinea potențialului generator și frecvența impulsurilor vehiculate pe fibra nervoasă senzitivă.

să scadă pînă la zero pe măsură ce stimularea se prelungește. În funcție de rapiditatea cu care se instalează acest fenomen se pot descrie:

- receptori cu adaptare redusă (de ex. - fusurile neuro-

musculare) : care aduc continuu informații privind relațiile organismului cu mediul. Sînt numiți și receptori tonici;

- receptori cu adaptare rapidă (de ex. corpusculii Golgi) care dau informații doar despre apariția unei modificări și viteza cu care se produce (receptori fazici). Informațiile aduse cu privire la viteza și sensul modificării mediului permit elaborarea unor predicții cu privire la situația organismului în viitoarele intervale de timp. În felul acesta se pot emite comenzi de adaptare anticipată (de ex.: în vederea menținerii echilibrului).

B. Proprietăți funcționale de bază ale arcurilor reflexe mono și polisinaptice

Studiul aprofundat al activității reflexe mai ales la nivel medular a permis desprinderea unor caracteristici de bază cunoscute și sub denumirea relativ justificată de "legi" ale activității reflexe. Dintre aceste proprietăți unele țin de caracterele generale ale transmiterii sinaptice în timp ce altele sînt legate de organizarea polisinaptică a arcului reflex.

1. Unidirecționalitatea : direcția propagării în arc reflex este determinată de unidirecționalitatea sinaptică deja discutată.

2. Fatigabilitatea : această proprietate specific sinaptică reprezintă un important factor limitant al activității reflexe. Datorită existenței sale, reflexele polisinaptice nu pot răspunde decât la frecvențe limitate de stimulare.

3. Latența : reprezintă factorul principal de limitare a vitezei de transmitere în arc reflex. Datorită întârzierii sinaptice, reflexele polisinaptice sînt mai lente decât cele monosinaptice.

4. Convergența și divergența : (fig. 80). Axonul unui neuron realizează prin ramificațiile sale sinapse cu un număr variabil de alți neuroni în mod obișnuit la valori de cîteva sute. În acest mod stimulul unic pătruns în rețea la nivelul unui neuron poate determina activarea unui număr mare de neuroni efectori sau intercalari. Convergența este principiul complementar diver-

genței. Același neuron poate primi simultan sinapse de la numeroși neuroni. Aceste sinapse pot fi excitatorii sau inhibitorii. Integrarea acestor activități sinaptice la nivelul neuronului efector determină caracteristicile răspunsului expedit spre efectori pe calea finală comună.

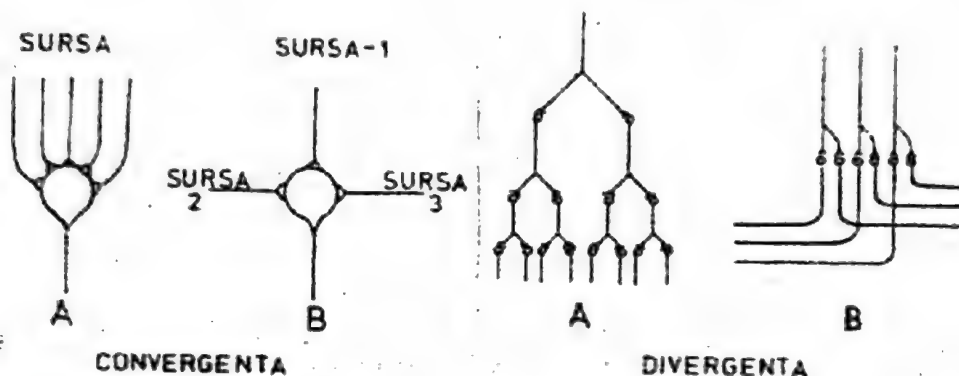


Fig. 80 - Modalități de convergență (A - de la același sursă; B - de la surse diferite) și divergență (A - în scopul amplificării semnalelor; B - în scopul transmiterii semnalelor spre destinații diferite)

5. Sumația spațială și temporală : stimulii convergenți se pot suma spațial și temporal (vezi caracteristicile răspunsului local).

6. Facilitarea și ocluzia: activarea simultană a două sau mai multe sinapse de pe suprafața unui neuron poate determina intrarea sa în acțiune ca răspuns la stimuli cu efect izolat subliminar. Acest fenomen se numește facilitare și se explică prin mecanismele sumației. Stimulii reflexi care converg pe diferite căi la nivelul neuronului motor pot declanșa răspunsul reflex chiar dacă au intensități mai reduse.

Ocluzia este fenomenul invers, prin care efectul stimulului la nivelul neuronului motor este blocat de "ocuparea" prealabilă a neuronului în cauză de către unda de stimulare generată de altă terminație convergentă.

În cazul oricărui arc reflex polisinpaptic, pentru o anumită cale senzitivă există un număr de neuroni motori inervați exclu-

siv de calea respectivă și un număr de neuroni ce primesc prin convergență și o altă aferență senzitivă. În acest caz, stimularea la limita inferioară a unei singure căi determină intrarea în acțiune doar a neuronilor aferenți. Stimularea simultană a ambelor căi determină activitatea întregii populații neuronale (facilitare). În același mod, stimularea puternică a unei căi împiedică intrarea în acțiune a neuronilor pe care se face convergența sub influența stimulului primit pe cealaltă cale (ocluzie) (fig. 81).



Fig. 81 - Zona de excitație subliminară într-un centru neuronal cu două aferențe. Stimularea slabă separată în A și B este supraliminară doar pentru neuronii corespunzători (A - negru; B - grii). Stimularea slabă simultan pe A și B determină și răspunsul neuronilor din zona subliminară (facilitare). Stimulii puternici pe aferența A stimulează neuronul din această zonă și îi împiedică să răspundă la stimulii pe aferența B (ocluzie).

Ocluzia trebuie diferențiată de inhibiție. În primul caz este vorba de interacțiunea dintre două sinapse excitatoare aparținând de regulă unor căi diferite ce converg la nivelul aceluiași neuron motor. În cazul inhibiției, blocarea răspunsului motor se datorează interacțiunii dintre două sinapse, una excitatorie și alta inhibitorie, aparținând sau nu unor căi diferite ce converg pe același neuron motor. Activitatea sinapsei inhibitorii scade excitabilitatea neuronului interesat.

C. TRANSMITEREA ȘI PRELUCRAREA MESAJELOR ÎN SISTEMUL NERVOS

Funcția de bază a rețelelor neuronale este cea de transmitere și prelucrare a informației, în vederea utilizării sale avanteajoase sau pentru trecerea sa pe plan conștient. Orice modalitate

de stimulare concretă sau abstractă este transformată în grupe caracteristice de impulsuri nervoase ("mesaj nervos") care circulă spre zonele centrale specifice. La acest nivel mesajul se stocchează sau se generează mesajul motor ce declanșează activități în cele mai diverse zone ale organismului.

a. Transmiterea mesajelor în tractusurile nervoase : Un mesaj nervos nu este aproape niciodată transmis printr-o singură fibră nervoasă. De obicei aceste mesaje circulă simultan printr-un fascicul de fibre din nervii periferici sau din tracturile nervoase centrale. Intensitatea mesajului generat este exprimată prin numărul de fibre antrenate, dar și prin frecvența stimulilor în fiecare fibră. Cu cât un stimul periferic sau o comandă motorie vor fi mai intense, cu atât numărul de fibre și frecvența de descărcare a fiecărei fibre vor fi mai mari (fig.82).

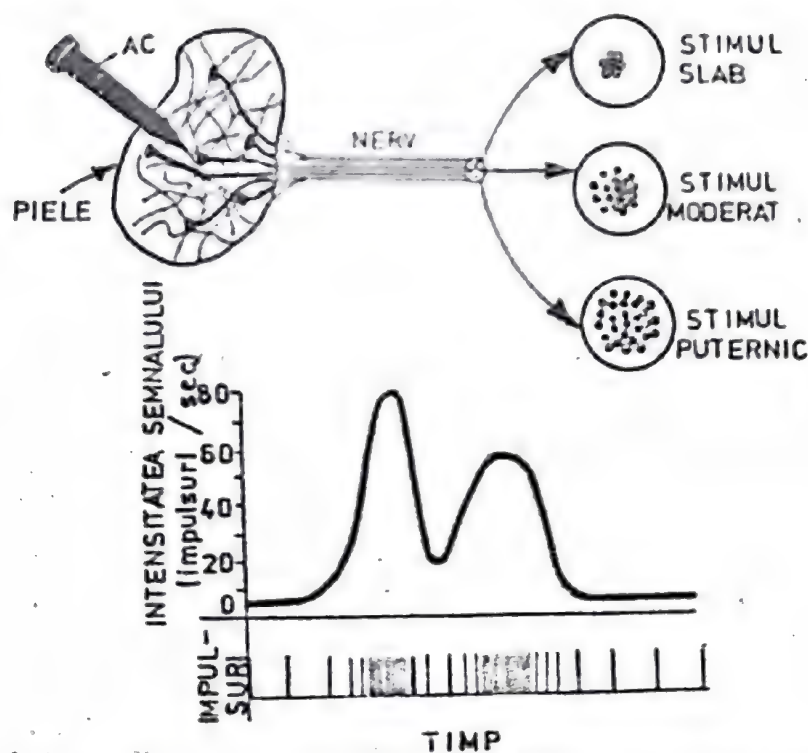


Fig.82 - Proportionalitatea dintre intensitatea de stimulare și intensitatea semnalului transmis se realizează prin numărul de fibre (sus) și frecvența impulsurilor în fiecare fibră (jos)

b. Detectia mesajelor nervoase la finele căii nervoase:
La extremitatea oricărei căi nervoase există mijloace de

prelucrare a mesajului care retransformă seria de impulsuri într-o rezultată unică. Astfel este de exemplu cazul mesajelor motorii destinate mușchilor scheletici. Comanda destinată unui mușchi ajunge printr-un mare număr de fibre nervoase din trunchiul nervos motor. O comandă sosită de exemplu prin 25 de fibre nervoase ce descarcă cu frecvență de 1/sec. determină o contracție slabă dar de durată (tetanos). Faptul că impulsurile nu sosesc simultan prin toate fibrele, determină contracția succesivă a fibrelor musculare pe măsură ce sînt stimulate. Durata de contracție a mușchiului este astfel prelungită. Creșterea frecvenței de descărcare la 200/sec va determina o creștere a forței de contracție fără pierderea caracterului tetanic. Mesajul senzitiv condus discontinuu prin modulația frecvenței potențialelor de acțiune este transformat într-un fenomen continuu și la nivelul neuronilor centrali. Fiecare neuron postsinaptic primește sute de mii de impulsuri pe secundă. Membrana postsinaptică sumează aceste impulsuri exprimîndu-le în modificări rezultante ale stării de excitabilitate (vezi mai sus).

În nervii periferici și tractusurile centrale transmiterea semnalelor are o topografie precisă care permite stabilirea exactă a zonei de stimulare sau a zonei de desfășurare a actului motor. Fiecărei zone periferice îi corespunde o cale principală și un număr de căi secundare ce se mențin nemodificate atît în sistemele senzoriale, cît și în cele motorii (fig.83).

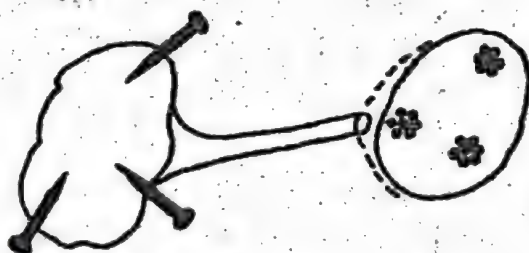


Fig.83 - Topografia stimulului este păstrată în semnalul intrat în sistemul nervos prin localizarea fibrelor transmițătoare.

c. Transmiterea și prelucrarea informației în centrul nervos

Sistemul nervos poate fi privit ca fiind alcătuit din sute

de grupări funcționale de neuroni distincte (centri), dintre care unele sînt extrem de reduse, iar altele foarte mari. Orice fibră aferentă ce aduce semnalul într-un astfel de centru se divide în sute de arborizații terminale ce ocupă o arie largă și fac sinapsă cu numeroși neuroni. Aria ocupată de arborizațiile aceleiași aferențe se numește cîmp stimulator. Numărul sinapselor în cauză este maxim pe neuronii din centrul cîmpului și scade spre periferie (fig.84).

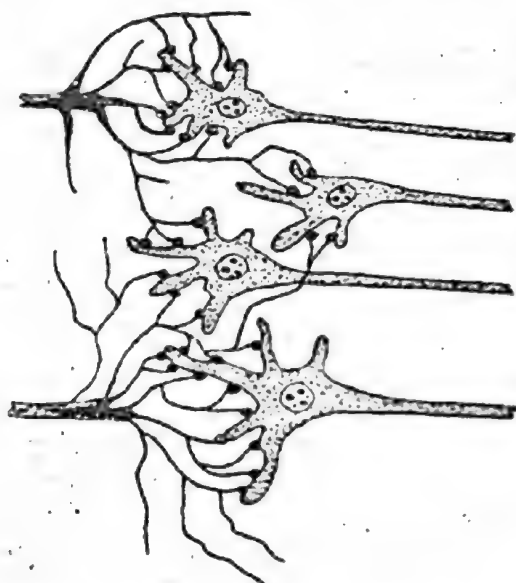


Fig.84

Reprezentarea schematică a unui centru format din patru neuroni la care vin doi axoni aferenți. Fiecare aferență se distribuie la o parte din neuroni. Apar două cîmpuri stimulatorii care se suprapun parțial.

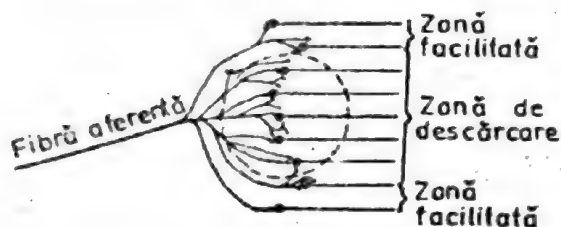
Pentru a declanșa activitatea unui neuron este necesară activarea simultană sau într-o succesiune rapidă a unui număr dat de sinapse excitatoare de pe suprafața sa.

Stimulul adus de o aferență într-un centru nervos poate fi prin urmare supraliminar pentru neuronii din centrul cîmpului de stimulare (sinapse numeroase) și subliminar pentru neuronii de la periferie (număr scăzut de sinapse). Într-un cîmp de stimulare se pot distinge deci două zone, din care una centrală este denumită zona de descărcare (liminară), cele periferice fiind zonele subliminare. În zonele din ultima categorie stimulii excitatori subliminari determină depolarizări locale cu rol facilitator (zone de facilitare) (fig.85).

Convergența într-un centru nervos poate avea două aspecte diferite după cum este vorba de convergența ramificațiilor aceleiași aferențe pe suprafața unui neuron (vezi mai sus) sau de

convergența ramificațiilor provenind din surse diferite (fig.86).

FIG.85



Reprezentare schematică a cîmpului de stimulare aferent unei fibre ce pătrunde într-un centru nervos. În funcție de numărul de sinapse unui neuron vor fi stimulați (zonă de descărcare) în timp ce alții vor fi doar sensibilizați la alți stimuli (zonă de facilitare)

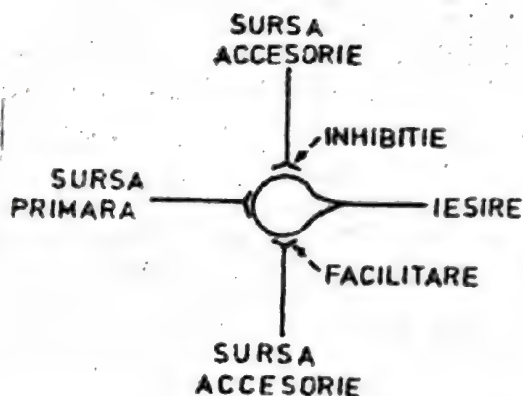
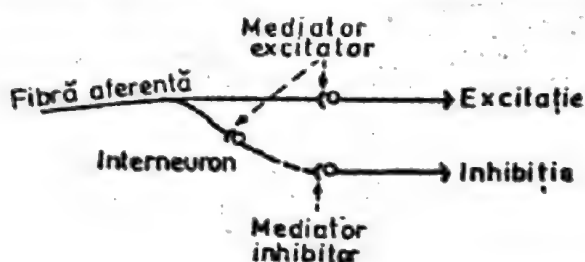


FIG. 86

Convergența la nivelul unui neuron. Efecte inhibitorii și facilitatorii.

Convergența ramificațiilor provenind din surse diferite crează mari posibilități pentru apariția stărilor de excitație sau inhibiție. Dacă pe suprafața unui neuron aparținând zonei subliminare a unui cîmp de stimulare, fac sinapsă și terminații excitatorii provenind dintr-o altă aferență (sursă accesorie) sumarea celor două acțiuni facilitate poate determina depolarizarea supraliminară și lansarea unui semnal (fig.86). În felul acesta o sursă secundară poate controla amplitudinea răspunsului la semnalul primit pe aferența principală. Acest control poate fi inhibitor și atunci, prin hiperpolarizare, excitabilitatea neuronală scade și stimulul primar nu mai exercită efectul. Același semnal poate exercita simultan efecte excitatoare și inhibitoare. Efectele inhibitoare se explică în acest caz prin interpunerea unui interneuron inhibitor (fig.87).

Fig.87



Circuit inhibitor cu interneuron.

Divergența în centrii nervoși este ansamblul de conexiuni prin care un singur mesaj intrat pe o fibră aferentă determină declanșarea de semnale ce ies prin mai multe fibre eferente (fig.63). Există două tipuri de divergență :

- divergența amplificatoare în care fibrele eferente aparțin aceluiași tractus. De la un singur neuron motor piramidal din scoarță stimulul poate ajunge la 15-20 interneuroni ce pot stimula la rândul lor câteva sute de neuroni motori din coarnele anterioare ale măduvei ce se distribuie fiecare la 100-300 fibre musculare. Amplificarea atinge valoarea de 50.000 ;

- divergența în tracturi multiple în care fibrele eferente iau căi diferite. Mesajul unic inițial ajunge astfel simultan în mai multe zone ale sistemului nervos declanșând o diversitate de acțiuni.

Trecerea semnalelor prin centri nervoși succesivi ridică problema complexă a modului în care se menține localizarea topografică a zonei de origine sau destinație a acestui semnal. Această localizare spațială depinde de starea de excitabilitate a etajelor neuronale prin care trece semnalul (fig.88). Orice centru nervos în

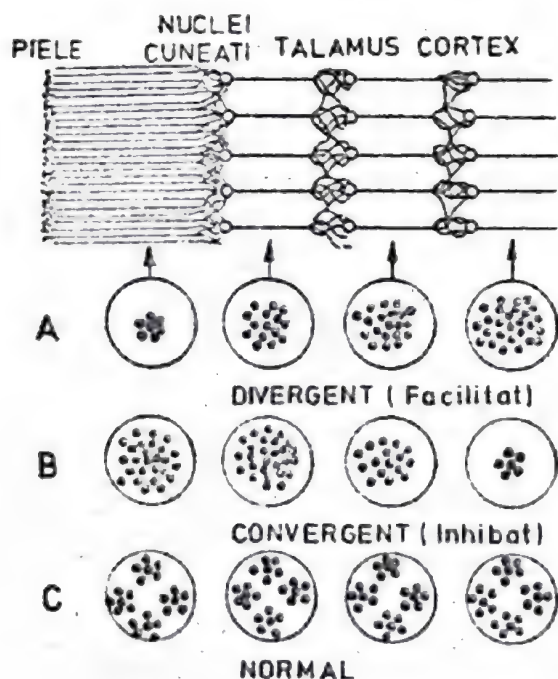


Fig.88

Influența stării de excitabilitate a etajelor neuronale inter-puse pe căi senzitive asupra topografiei și intensității semnalului de origine periferică. Stările de hiperexcitabilitate (facilitare) determină un semnal divergent (A) în timp ce stările de inhibiție determină un semnal de tip convergent (B) în comparație cu normalul (C).

stare de hiperexcitabilitate (facilitat) se comportă divergent, transformând stimulul de tip punctiform într-un semnal difuz, lărgit. Stările de hipoexcitabilitate ale centrilor nervoși determină un comportament convergent prin care un semnal originar dintr-o regiune întinsă tinde să devină aproape punctiform. În condiții de excitabilitate normală topografia originală se menține cu suficientă exactitate chiar în cursul transmiterii prin etaje succesive. Această normalitate a excitabilității neuronale se realizează prin mecanisme multiple. Există, de exemplu, în cazul căilor senzitive, fibre descendente care plecând în sens invers de la scoartă ajung la diverse etaje de transmitere unde controlează și mențin excitabilitatea optimă pentru transmiterea cu acuratețe a semnalului. Interneuronii inhibitori pe care se termină unele ramificații ale neuronilor implicați în transmiterea semnalului crează adevărate circuite inhibitorii laterale care limitează divergența semnalului lăsând deschisă doar calea principală cu corespondent topografic precis (fig. 89).

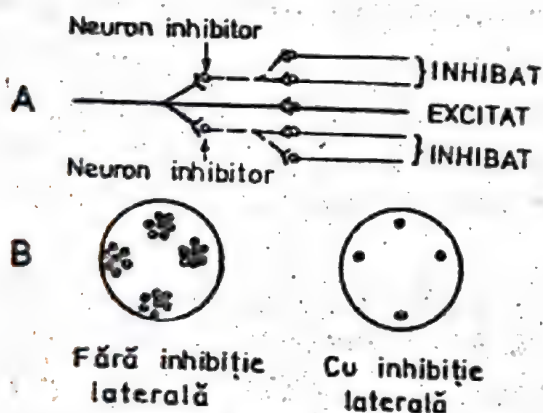


Fig. 89

Circuit inhibitor lateral (A) prin care se poate mări "contrastul" semnalului (B).

Postdescărcarea în centrul nervoși

Transmiterea mesajului printr-un centru nervos nu este doar un proces instantaneu. Chiar după ce semnalul a încetat, centrul nervos continuă să descarce stimuli, un timp variabil. Fenomenul se numește post-descărcare și se realizează prin trei mecanisme posibile :

- Postdescărcarea sinaptică : Prin sumarea temporo-spațială a diferitelor aferențe excitate, la nivelul membranei neuronale

apare o depolarizare prelungită ce se menține 15 msec și chiar mai mult. Această depolarizare poate determina apariția unor descărcări suplimentare pe toată durata sa.

- Postdescărcarea prin circuit paralel : semnalul ajunge la neuronul final pe căi directe dar și pe căi paralele ce comportă un număr variabil de interneuroni (fig.90). Cu cât numărul de interneu-

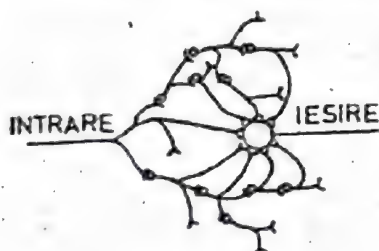


Fig.90

Postdescărcarea prin circuit paralel.

reni excitatori este mai mare, cu atât semnalul ajunge mai târziu. În acest fel, neuronul final continuă să primească stimuli pe o perioadă de timp după sesirea semnalului primar venit pe căile directe. Cum într-un astfel de circuit paralel nu intră decât maximum câteva zeci de interneuroni, postdescărcarea prin acest mecanism nu durează mai mult de 25-50 msec (latența monosinaptică este de 0,5 msec). Un semnal de intrare cu o durată de sub o milisecundă poate fi astfel transformat într-un semnal de ieșire de lungă durată.

- Postdescărcarea prin circuit reverberant : circuitul reverberant sau oscilant, reprezintă poate cea mai importantă modalitate de conexiune în centrul nervos. Forma elementară a unui astfel de circuit ar fi reprezentată de un neuron la care axonul ce transportă semnalul de ieșire emite o colaterală ce face sinapsă cu propria somă determinând restimularea celulei. O astfel de conexiune nu a putut fi găsită în sistemul nervos în care aceste circuite sînt mai complicate (vezi fig.91). Cu cât în bucla de feed-back intervin mai mulți interneuroni, cu atât intervalul dintre semnalul inițial și cel reverberat crește. Reverberația în aceste bucle neuronale este supusă influențelor excitatoare (cu rol facilitator) și inhibitoare ce pot proveni din alte surse. Aceste influențe pot favoriza sau împiedica postdescărcările realizate prin acest mecanism.

Unele circuite reverberante pot interesa nu numai un grup de neuroni ci centri nervoși situați în etaje diferite ale sistemului nervos (fig.92). Creșterea numărului de sinapse (neuroni) mărește

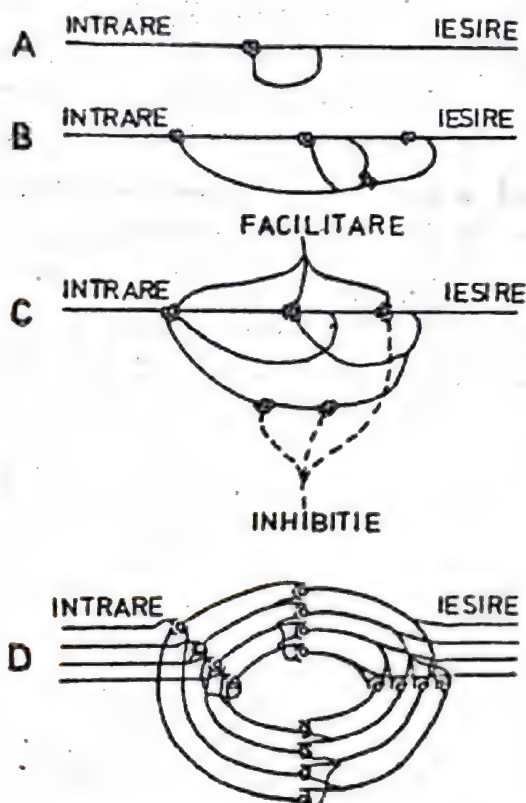
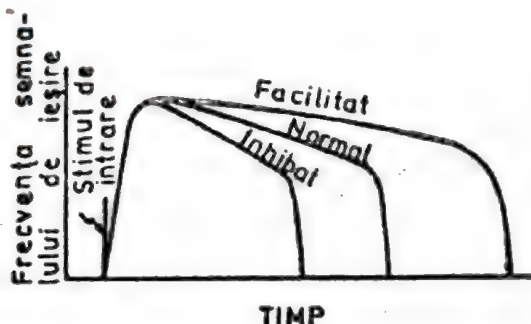


Fig.91 - Circuite reverberante cu diferite grade de complexitate.



durata postdescărcării de la 10 msec până la câteva minute sau chiar ore. Se consideră că starea vigیلă s-ar datora unui circuit reverberant de la baza emisferelor cerebrale. Acest circuit pus în funcție la începutul zilei ar reverbera 14 ore sau mai mult, menținând excitabilitatea cerebrală la un nivel convenabil.

e. Emiterea continuă de semnale din centri nervoși. Chiar în absența oricărui semnal excitator de intrare există grupuri de neuroni ce emit continuu semnale de ieșire. Apariția acestor descărcări s-a explicat fie prin existența unei hiperexcitabilități neuronale intrinseci fie tot prin existența unui circuit reverberant. Există neuroni a căror

Fig.92

Aspect tipic al semnalului emis de un circuit reverberant. Acțiunea facilitării și inhibiției.

membrană este în mod normal depolarizată sub nivelul prag determinând descărcarea spontană și continuă de impulsuri (vezi și mai sus). Stimulii facilitatori sau inhibitori ce sosesc într-un astfel de grup neuronal măresc, sau respectiv reduc, până la extincție, frecvența semnalului emis.

Un circuit reverberant în care fatigabilitatea sinaptică este foarte redusă sau absentă este practic capabil să emită continuu semnale spontane.

Descărcarea spontană continuă a unor centri nervoși controlează unele acțiuni cum ar fi tonusul vascular, intestinal, gradul de constricție al pupilei etc. Unele circuite neuronale reverberante emit semnale automate de o ritmicitate remarcabilă. Este de exemplu cazul semnalelor respiratorii ritmice cu originea în substanța reticulată.

FIZIOLOGIA MADUVEI

Măduva spinării reprezintă segmentul inferior al SNC care, prin centrii nervoși conținuți, prin aferențele și eferențele acestora, îndeplinește importante funcții în conducerea și prelucrarea mesajelor de proveniență sau destinație periferică, sau centrală.

I. Organizarea funcțională a măduvei spinării

Vestigii filogenetice, organizarea metamerică a măduvei permite descrierea unui segment "tipic" prin a cărui repetare se realizează întregul etaj (fig. 93). Unui astfel de segment i

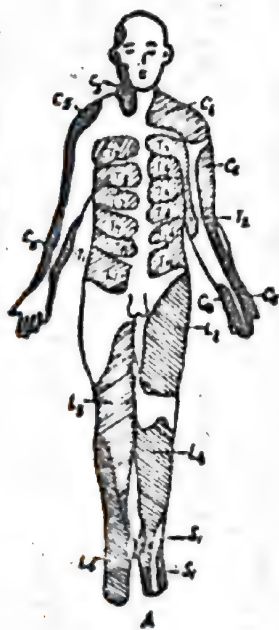


Fig. 93

Dermateamele cutanate

se pot distinge : 1/ aferențe senzitive; 2/un conglomerat de neuroni intercalari; 3/eferențe senzitive pentru etajele superioare 4/ aferențe motorii de la centrii superiori; 5/un conglomerat de neuroni motori cu eferențe destinate efectorilor periferici.

A. Aferențele senzitive

Semnalele senzitive de origine periferică sosesc în măduvă pe calea rădăcinilor dorsale. Diametrul acestor fibre variază între 22 μ și 0,2 μ . Fibrele amielinice (C), cu diametrul sub 1 micron, reprezintă peste 50 % din total. Aceste fibre senzitive au fost clasificate după diametrul și funcția lor (vezi tabelul alăturat).

Fiecare fibră senzitivă sosită în măduvă pe calea rădăcinii dorsale, indiferent de originea sa, servește prin ramificațiile sale unui dublu scop. Pe de o parte, unele ramificații stabilesc conexiuni cu centrii spinali aducând semnalele necesare unei activități medulare propriu-zise, în timp ce altele transmit semnalele spre căile ascendente destinate centrilor superiori. Această particularitate devine evidentă la animalele "spinale" la

CLASIFICAREA FIBRELOR SENZITIVE DIN RADIODINILIA DOBHALE

ALB MARVEI

Grupul	Diametru viteza de conducere	Origine	Stimul specific	Are reflex	Destinație centrală	Acțiune	Reflex
--------	------------------------------	---------	-----------------	------------	---------------------	---------	--------

I a	12-20 μ	Terminatiile nervilor din	Intindere	Reflex mono-sinaptic	Motoneuronii mușchilor de origine	Excitare directă și facilitare reziduală	Reflex miotatic
(A-alfa)	70-120 m/sec	anule-apă- rale din fusurile neuro-musculare					

Motoneuronii mușchilor energizati din aceeași unitate miotatică	Facilitare reziduală și uneori excitare directă	Reflex miotatic
---	---	-----------------

Motoneuronii mușchilor antagonisti din unitatea miotatică	Inhibiție directă sau prin interneuroni	Reflex miotatic (componenta reciprocă)
---	---	--

I b	12-20 μ	Corpusculii Golgi din tendoane	Contracție	Reflex disinetic (3)	Motoneuronii mușchilor de origine și sinergizati din aceeași unitate miotatică	Inhibiție	
(A-alfa)	70-120 m/sec						

===== 1 ===== 2 ===== 3 ===== 4 ===== 5 ===== 6 ===== 7 ===== 8 =====

II (A-beta și Gamma)	5-12 μ 30-70 m/sec.	Perminății Intindere secundare din fuzurile neu- romusculare	Reflex poli- sinap- tic	Pasilitatea flexorilor și inhibiția extensorilor din întregul membru	Reflex fle- xor de re- tragere eve- nat prin in- tindere
----------------------------	-------------------------------	---	----------------------------------	---	--

- 247 -

Receptori de atingere presiune cutanată	Deformare mecanică a pielii	Reflex poli- sinap- tic	
III (A-delta)	2-5 μ 12-30 m/sec	Receptori de durere și termici din mușchi (?) și piele	Distrușgere variabilă termice
		Reflex poli- sinaptic	Excitarea flexorilor și inhibiția exten- sorilor din întregul membru
			Reflex flexor de retragere! componenta contralaterală- lei reflex de extensie inducută

IV (O)	0,5-1 μ 0,5-2 m/sec.	Receptori de durere din mușchi și piele	Distrușgere re	Reflex poli- sinaptic		
-----------	--------------------------------	--	-------------------	-----------------------------	--	--

care orice tip de stimul determină o reacție medulară reflexă. Astfel se probează faptul că orice semnal de origine periferică este utilizat imediat de grupurile neuronale medulare în vederea elaborării unei reacții imediate de răspuns. Ulterior, aceleași semnale ajung în etajele superioare unde trecând printr-o prelucrare elaborată, dar mai tardivă, declanșează reacții integrate ale centrilor superiori. Ramificațiile locale, de destinație segmentară, sînt de două tipuri : 1. Unele (majoritatea) se termină făcînd sinapsă cu neuronii intercalari situați în substanța cenușie. Acești neuroni modifică și transmit semnalele către neuronii motori realizînd arcurile reflexe polisinaptice. 2. Altele (în număr redus), provenind din terminațiile anulo-spirale ale fusurilor neuro-musculare, trimit colaterale direct la neuronii motori, închizînd reflexe de tip monosinaptic.

B. Neuronii intercalari (de asociație, interneuroni)

Interneuronii medulari reprezintă o categorie de celule mici (16 μ diametru) cu un număr relativ redus de contacte sinaptice aferente (sub 600-700). Se caracterizează printr-un prag scăzut de excitație și tendință la răspuns repetitiv de mare frecvență (1500/sec). Aceste celule sînt de 30 ori mai numeroase decît neuronii motori și sînt dispuse fie grupate în nucleii (de ex. substanța gelatinoasă, nucleul propriu al cornului dorsal, nucleul intermediar etc.), fie dispersate. Prin proprietățile și modul de conectare, interneuronii prelucreză, modifică și transmit semnalele destinate unităților motorii. Dificultățile tehnice legate de studiul aprofundat al acestor celule au împiedicat cunoașterea detaliată a funcțiilor îndeplinite. Datele obținute pînă în prezent permit să li se atribuie următoarele roluri :

1. Funcția de amplificator: rețelele de interneuroni pot servi ca amplificatori de intensitate, durată și distribuție spațială ai stimulului. Amplificarea de intensitate se poate realiza fie prin creșterea numărului de celule interesate (sistem cascade , circuit paralel), fie prin creșterea de 10-100 ori a frecvenței semnalului. Amplificarea duratei semnalului se poate realiza printr-un circuit reverberant de tipul celor deja descrise anterior. Amplificarea spațială se realizează prin distribuirea

interneuronilor la un număr mare de motoneuroni dispersați (divergenți).

2. Funcția de inverser de semnal : interneuronii inhibitori pot transforma un semnal excitator într-unul inhibitor prin lansarea sinaptică a unui mediator cu rol hiperpolarizant.

3. Funcția de valvă: grupurile de interneuroni primesc nu numai aferențele senzitive descrise ei și semnale de origine centrală prin sistemele descendente (de ex.: sistemul corticospinal). În funcție de natura acestor semnale semnalul de origine periferică poate sau nu să fie transmis motoneuronilor din coarnele anterioare.

4. Funcția de integrator: un același interneuron sau grup de interneuroni primește simultan diferite tipuri de semnale inhibitorii sau excitatorii. Din interacțiunea acestora rezultă caracteristicile finale ale semnalului ce urmează a fi transmis spre neuronul motor.

Numeroși axoni motori din rădăcinile anterioare emit ramuri colaterale recurente care, întoarse în coarnele anterioare, fac sinapsă cu interneuronii cunoscuți sub numele de celule Renshaw (fig. 94). Axonii acestor celule fac sinapsă cu neuronii mo-

tori alfa exercitând de obicei efecte inhibitoare. Astfel se formează un circuit recurent inhibitor de tipul conexiunii inverse, ce va fi detaliat ulterior.

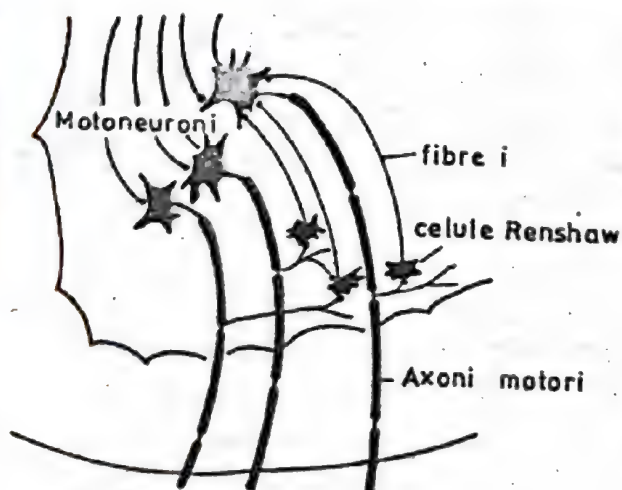


Fig. 94
Celule Renshaw

C. Aferențele motorii de la centrii superiori

Fasciculele descendente provenind din etajele superioare, piramidale și extrapiramidale aduc semnalele efectoare și reglatoare atât la nivelul interneuronilor cât și direct la nivelul motoneuronilor din coarnele anterioare.

D. Neuronii motori

Celulele ce emit semnale eferente medulare sînt

localizate în coarnele ventrale ale măduvei. La nivelul lor sosește un imens aflux de semnale din tegument, mușchi, articulații, cerebel, aparatul vestibular, trunchiul cerebral, nucleii bazali și scoarța cerebrală, căruia îi corespunde o mare complexitate și acuratețe a semnalului motor eferent. Prin adaptare la aceste condiții de funcționare a apărut o populație de motoneuroni cu caracteristici individuale diferențiate. Asamblarea acestor celule realizează proprietăți funcționale colective superioare celor individuale.

Neuronii somatomotori de tip alfa reprezintă un grup majoritar de celule din coarnele anterioare ale măduvei. Axonii de dimensiuni mari ai acestor neuroni (fibre motorii A-alfa) sunt destinați musculaturii scheletice. Semnalul condus pe traiectul unui singur axon se distribuie unui număr important de fibre musculare (100-200) cu care fac sinapsă arborizațiile terminale axonice. Acest ansamblu poartă numele de unitate motorie. Caracterelor morfofuncționale ale fiecărei unități motorii sunt adaptate tipului de activitate solicitat zonei efectoare în cauză.

Alfa-motoneuronii de dimensiuni mari realizează unități motorii mari, destinate mușchilor palizi, în care predomină fibrele musculare de tip A.

În aceste unități, contracțiile sunt rapide și puternice, dar intervin rar în activitatea curentă și generează cu ușurință stări de oboseală. Neuronii de origine au în general o excitabilitate scăzută (datorită dimensiunilor) și sunt susceptibili la influențele inhibitorii. Axonii au viteze și frecvențe mari de conducere.

În contrast, alfa-neuronii de dimensiuni mai mici realizează unități motorii de dimensiuni mai reduse în care sunt incluse relativ puține fibre musculare de tip B și C. Aceste fibre "întunecate", cu numeroase mitocondrii și bogat vascularizate formează mușchii "roșii" și apar și în mușchii "albi". Astfel de unități motorii se caracterizează prin excitabilitate mare, viteză de conducere și frecvență relativ redusă. Tensiunea dezvoltată de aceste unități este redusă dar activitatea este prelungită datorită relativei infatigabilități a fibrelor musculare. Acest tip de unități motorii sunt destinate mai ales contracțiilor lente de durată mare și amplitudine redusă care contribuie de exemplu la menținerea po-

turii. Datorită excitabilității crescute a neuronilor de tip gamma, aceste unități sînt menținute aproape permanent în acțiune.

Din cele expuse rezultă că există o corelație strînsă între dimensiunea motoneuronilor, dimensiunea și caracterele unității motorii. Stimulii dintr-un anumit teritoriu senzitiv pot antrena activitatea unor motoneuroni a căror dimensiune se corelează direct cu intensitatea de stimulare. La rîndul său dimensiunea neuronilor recrutați determină caracteristicile unității motorii și ale răspunsului declanșat de semnalul aferent. În ansamblul neuronal medular, variabilitatea dimensiunilor celulare crează prin urmare posibilitatea unor răspunsuri gradate în funcție de caracterele stimulării.

În afara motoneuronilor de tip alfa, în coarnele anterioare s-au descris și motoneuronii de tip gamma. Acești neuroni emit fibre gama, de 1-8 microni diametru ce reprezintă aproximativ $\frac{1}{3}$ din rădăcina anterioară și sînt destinate inervației motorii a fusurilor neuro-musculare. Aceste celule de dimensiuni reduse sînt deosebit de excitabile, au tendința să descarce repetitiv. Ele reprezintă cel mai solicitat grup neuronal, fiind menținute în activitate aproape continuu. Acești neuroni reprezintă piesa de bază a unui mecanism de reglare a lungimii mușchilor asupra căruia se va reveni mai jos.

Elementele funcțional-structurale descrise realizează funcția reflexă și de conducere ce vor fi detaliate în cele ce urmează. Conținînd centri reflexi somatici și vegetativi, măduva va îndeplini funcții somatomotorii și vegetative. După numărul etajelor nervoase interesate aceste reflexe vor fi scurte sau lungi. Prin fasciculele de substanță albă se va realiza funcția de conducere ascendenți și descendenți.

II. PUNCTIA SOMATOMOTORIE A MADUVEI

A. Noțiuni de organizare generală a sistemelor motorii

Măduva spinării reprezintă etajul final al sistemelor nervoase motorii prin care senzațiile, gîndirea sau emoțiile sînt transformate în impulsuri motorii destinate punerii în mișcare a sistemului oșteo-muscular.

Sistemul de interconectare al neuronilor medulari precum și caracteristicile funcționale ale acestora sînt o consecință a necesităților impuse de realizarea funcției somatomotorii.

Mișcarea în sistemul scheletic se desfășoară cu precădere la nivelul articulațiilor. Pentru a asigura variabilitatea necesară mișcării, mușchii sînt distribuiți în jurul articulației astfel încît formează grupuri perechi cu rol antagonist ce determină mișcări de sens opus (fig. 95). Prin dispunerea variată



Fig.95

Mușchi antagoniști

a perechilor de antagoniști se realizează flexia, extensia, abducția, adducția și rotația. Intrucît în cursul contracției, mușchii exercită o tensiune atît asupra originii cît și asupra inserției, realizarea mișcării unui segment presupune simultan fixarea segmentului în care își au originea acești mușchi. Necesitatea asocierii acestor grupe musculare a determinat apariția unor conexiuni corespunzătoare între neuronii motori medulari. Legăturile sînt deosebit de strînse între neuronii mușchilor antagoniști. Acești mușchi asigură precizia și continuitatea mișcării. Cînd un mușchi se contractă, antagonistul său direct se relaxează, alungindu-se. Oprirea mișcării presupune printr-o acțiune inversă.

După funcția majoră pe care o exercită, se descriu două categorii de mușchi: antigravitaționali și retractori. Mușchii antigravitaționali sînt în general extensorii dar și orice alt mușchi care realizează ridicarea corpului împotriva gravitației (fig. 96). Ei participă la postura verticală și locomoție, fiind deosebit



Fig.96 -Mușchi antigravitaționali

de dezvoltăți la vertebrae. Mușchii retractori determină retragerea reflexă a corpului în fața stimulilor dureroși. Este de subliniat faptul că orice mișcare, chiar și cele aparent foarte simple, sînt extrem de complexe din punct de vedere mecanic și coordinativ. Pentru reglarea lor există un sistem alcătuit din peste 10¹¹ neuroni.

În mare, acest sistem motor este organizat ca în schema alăturată în care sînt marcate principalele etape de control ale motricității (fig. 97). Fiecare mușchi este legat

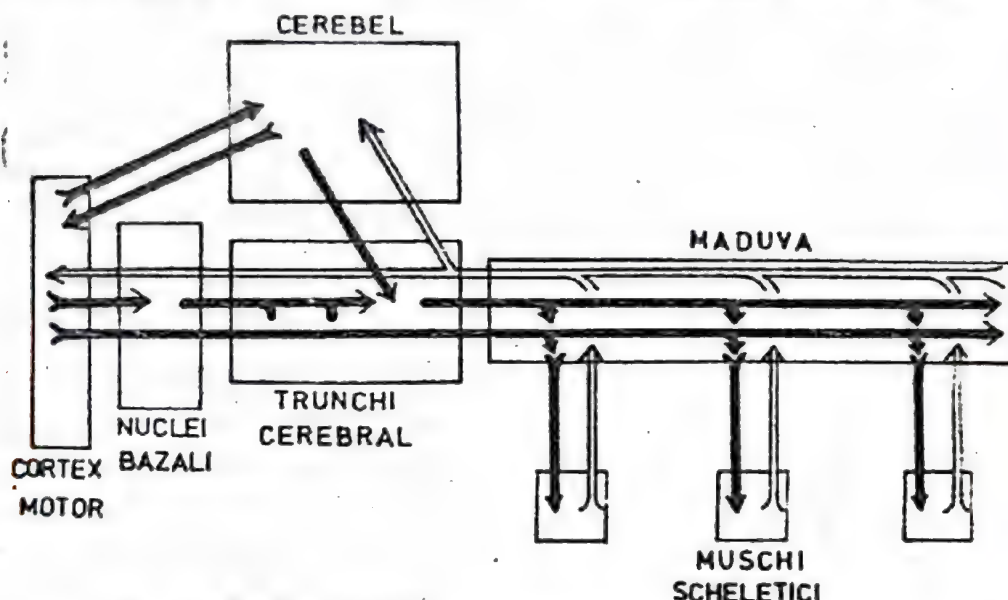


Fig. 97 - Sistemul general de reglare a motricității

de măduva spinării printr-un circuit închis, ce realizează reglarea locală a motricității sub controlul sistemului general (fig. 98). Aceste circuite pot fi monosinaptice dar și polisinpactice

atunci cînd includ interneuroni. Ele reglează lungimea fibrelor musculare, tensiunea lor și viteza contracției. Prin aceste circuite măduva își realizează funcția de reglare periferică a motricității.

B. FUSURILE NEURO-MUSCULARE ȘI RECEPTORII TENDINOSI GOLGI

Din mușchi și tendoane sosește continuu la nivelul măduvei semnale ce definesc gradul de întindere, tonusul și forța mușchilor aflați în repaus sau contracție. Originea acestor semnale se poate regăsi în

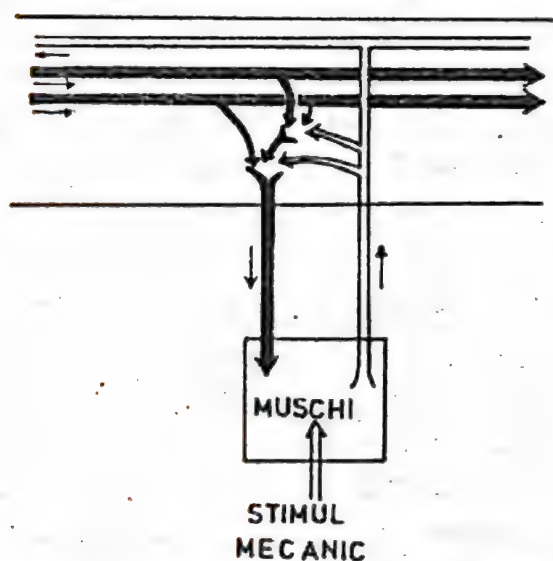


Fig. 98 - Sistemul medular local de reglare a activității musculare

proprioceptorii specializați: fusurile neuro-musculare și receptorii Golgi.

Fusurile neuromusculare: sînt structuri fusiforme macroscopice fixate cu ambele capete pe fibrele musculare obișnuite (extrafusale). Densitatea lor este mai mare în mușchii distali cu mișcări de precizie și mai redusă în mușchii mari, de forță. Sînt alcătuite din 2-12 fibre musculare fine (intrafusale) învelite cu o teacă conjunctivă (fig. 99). În medie fiecare fus conține oca 2 fibre musculare cu "șoc nuclear" necontractil și 4 fibre cu "lanț nuclear" (fig. 100).

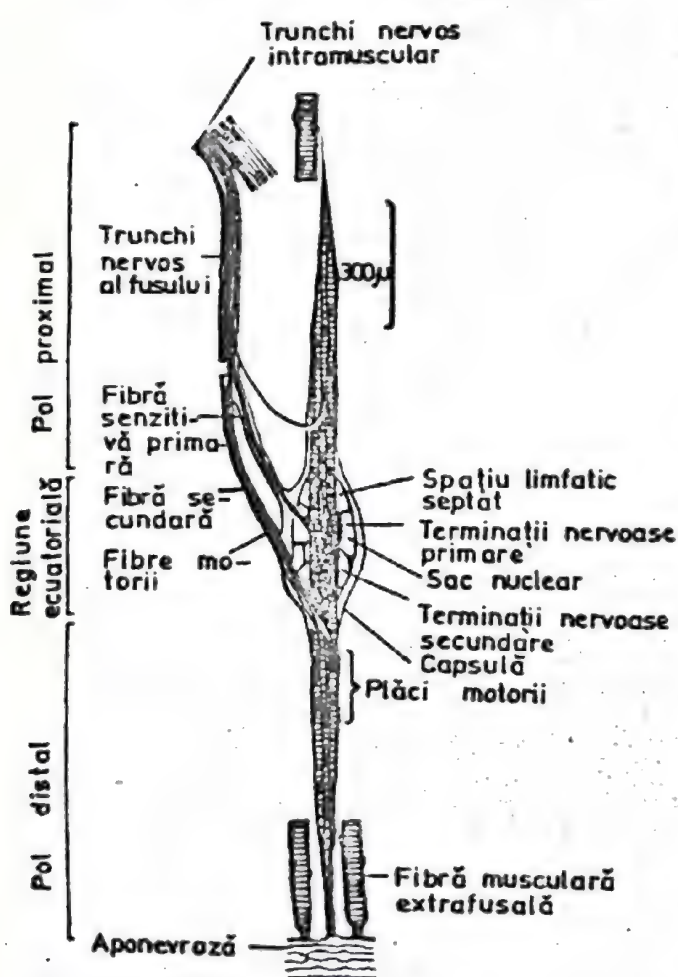


Fig. 99 - Fusul neuromuscular

modificării lungimii (viteze) cît și cu privire la lungimea finală. Receptorii "în floare", secundari, sînt mai puțin excitabili și informează exclusiv cu privire la lungimea fibrelor.

Inervația senzitivă este de două tipuri: primară și secundară. Fibrele nervoase primare se termină înfășurîndu-se în spirală pe porțiunea centrală a ambelor tipuri de fibre intrafusale (receptori anulo-spirali). Fibrele senzitive secundare formează receptorii în floare situați de o parte și de alta a receptorilor anulo-spirali. Inervația motorie se realizează prin axonii neuronilor gamma, descriși mai sus. Fibrele gamma se termină fie prin plăci motorii (gamma-1) fie în rețea/gamma-2).

Din punct de vedere funcțional, fusurile neuromusculare sînt receptori musculari de întindere. Receptorii primari, de tip anulo-spiral, sînt deosebit de excitabili. Ei transmit informații atît despre viteza

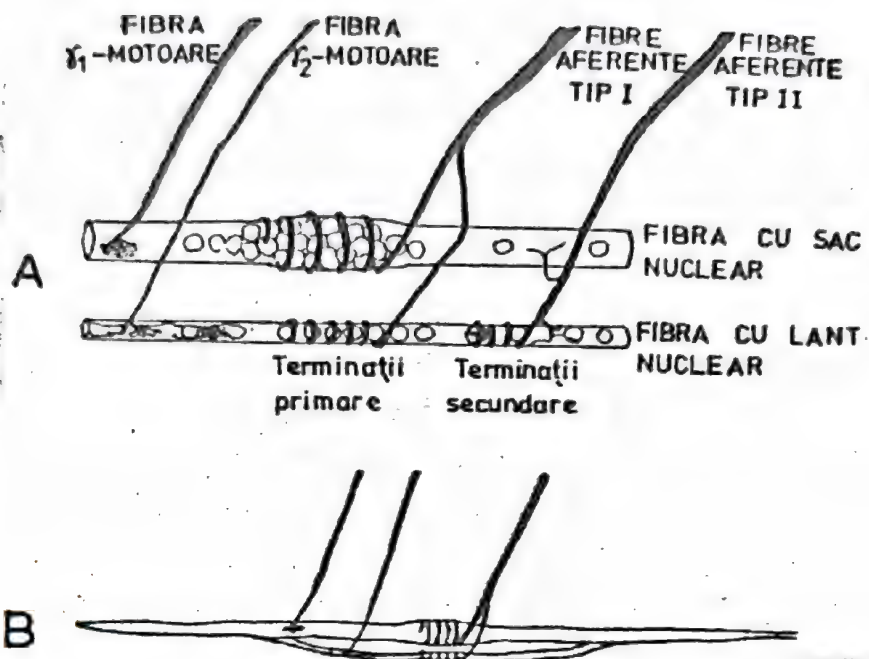


Fig. 100 - Inervația fibrelor intra-fusale

In general, fusurile neuromusculare funcționează ca niște comparatori, la nivelul cărora se compară lungimea fibrelor intrafusale cu cea a fibrelor extrafusale (scheletice). Când lungimea fibrelor extrafusale crește, fusurile sînt întinse pasiv și stimulate. Când lungimea fibrelor extrafusale scade, fusurile se relaxează și stimularea încetează. Când extremitățile fibrelor intrafusale se contractă sub acțiunea neuronilor gama, receptorii sînt stimulați. Cele două tipuri de terminații motorii ale fibrelor gama par să corespundă existenței a două tipuri de efecte. Se descriu fibre gama "dinamice" a căror stimulare pune în acțiune doar terminațiile senzitive primare din receptorii anulospirali în cursul întinderii. Ele sînt considerate ca făcînd parte din sistemul de control al vitezei musculare. Există și fibre gama "statice" a căror stimulare pune în acțiune atât terminațiile senzitive primare cît și pe cele secundare din mușchiul aflat în repaus. Ele sînt incluse în sistemul de control al lungimii mușchiului.

Receptorii tendinoși Golgi (fig. 101): sînt dispuși la joncțiunea musculotendinoasă, conectîndu-se în serie cu 10-15 fibre musculare (fig. ?). Structura receptoare se organizează în jurul unui mic fascicul de fibre tendinoase, are 0,5mm

lungime și este inclusă într-o capsulă conjunctivă. Este înervată de o fibră senzitivă I B care se ramifică abundant. Fiecare ramificație se așază în jurul unei fibre tendinoase pe care se fixează prin mici varicozități. Acești receptori sînt destinați detecției modificărilor de tensiune musculară și fac parte din sistemul de control al acestei tensiuni.

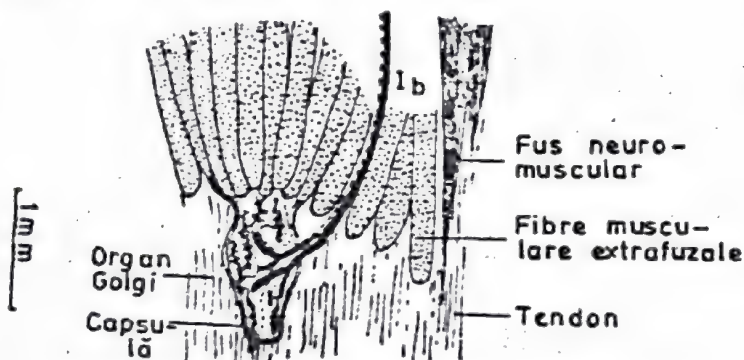


Fig. 101| - Receptori tendinoși Golgi

C. REFLEXE MEDULARE DE ORIGINA MUSCULO-TENDINOASA

Stimularea fusurilor neuromusculare și a receptorilor tendinoși Golgi declanșează reflexe de întindere și respectiv reflexe tendinoase ce reprezintă sistemul periferic de control al activității musculare.

Reflexul de întindere: cunoscut și sub denumirea de reflex miotatic este reprezentat de contracția musculară declanșată de întinderea mușchilor. Alungirea fibrelor musculare extrafusale determină întinderea fibrelor intrafusale și prin aceasta, stimularea receptorilor primari annulospirali. Fibrele senzitive de tip I-a ajung în măduvă unde fac sinapsă direct cu alfa-motoneuronii spinali corespunzători declanșând contracția unităților motorii din mușchiul stimulat (fig. 102). Acest reflex monosinaptic se opune alungirii mușchilor, reprezentînd în fapt sistemul de control periferic al lungimii acestora. Un exemplu tipic de reflex de întindere este reflexul rotulian, în care lovirea tendonului rotulian determină descărcarea sincronă a alfa-motoneuronilor medulari ce determină contracția reflexă a mușchiului cuadriceps. Fibrele senzitive Ia, sosite de la nivelul receptorilor anulo-spirali, nu fac sinapsă doar cu motoneuronul corespunzător. Ele emit

colaterale ce se distribuie la întregul agregat neuronal ce controlează mușchii sinergici de la nivelul articulației în cauză, determinând câmpuri de stimulare supra- sau subliminară (vezi capitolul anterior). Cu cât stimulul aferent este mai puternic, cu atât numărul de unități motorii interesate este mai mare. Alte colaterale, fac sinapsă cu interneuronii inhibitori care, la rândul lor inhibă

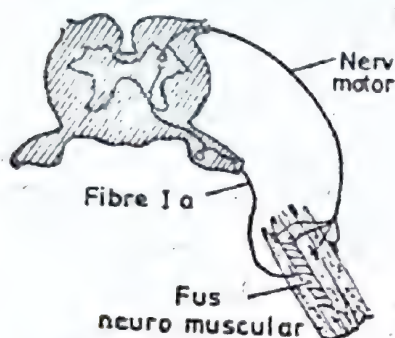


Fig. 102

Reflexul miotatic

alfa-motoneuronii mușchilor antagoniști determinând simultan relaxarea acestora. Ansamblul unităților motorii care acționează simultan sau în opoziție la nivelul unei singure articulații, este denumit unitate miotatică. Unitatea miotatică, creată prin interconexiunile centrale, medulare reacționează ca un ansamblu la modificarea lungimii fiecărui mușchi component.

Reflexele miotatice diferă după modul în care se realizează întinderea mușchiului. Întinderea lentă, continuă, determină reacții reflexe statice de intensitate redusă în timp ce întinderea bruscă rapidă, determină reacții puternice denumite reflexe miotatice de tip dinamic.

Chiar și în condiții de repaus normal receptorii primari din fusurile neuromusculare transmit descărcări cu rol tonic. Frecvența acestor descărcări crește atunci când mușchiul este întins dar poate să scadă atunci când mușchiul se scurtează. Scurtarea, mai ales rapidă, a mușchilor determină așa zisul reflex miotatic negativ. Scăderea frecvenței impulsurilor din receptorii primari aduce după sine scăderea tonusului muscular în mușchiul în cauză și sinergiștii săi odată cu creșterea tonusului în mușchii antagoniști.

Prin natura sa, reflexul de întindere joacă un rol important în ponderea contracțiilor musculare și în special a celor puternice. Datorită acestor reflexe miotatice caracterul sacadat al contracțiilor musculare declanșate brusc (de exemplu prin căile corticospinale) este modificat. Intrarea în contracție a mușchilor antagoniști și tendința de relaxare a agoniștilor se opun comenzii inițiale și fac mișcarea lină și adecvată contextului general în care se desfășoară.

În cadrul reflexului miotatic un rol deosebit de important îl joacă așa zisa "bucă gamma". Gama-motoneuronii medulari, de dimensiuni reduse, participă la controlul lungimii mușchiului realizând un adevărat servomecanism (fig. 103). Determinând,

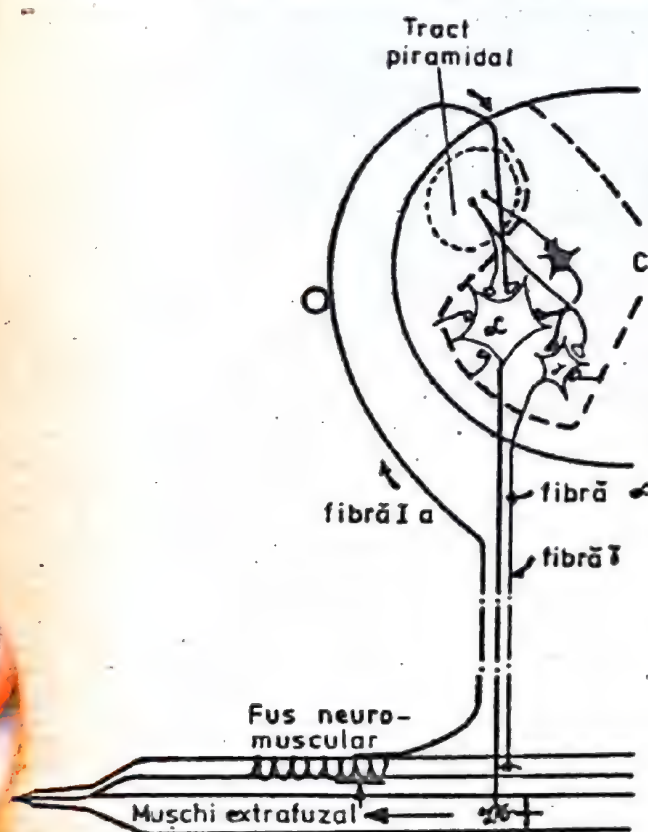


Fig. 103 - Bucă gamma

mai ales prin fibrele gama dinamice, contracția extremităților fibrei intrafusale cu sac nuclear, fibrele gama pun sub tensiune receptorii primari anulo-spirali care declanșează reflex activitatea alfa-motoneuronilor și contracția fibrelor extrafusale. Prin scurtarea acestora, se anulează tensiunea de la nivelul receptorilor primari, care își reduc activitatea. În acest mod, motoneuronii gama pot pune indirect în acțiune motoneuronii alfa determinând contracția mușchiului până la atingerea unei lungimi predeterminate indiferent de sarcina careia trebuie să-i facă față mușchiul. Bucă gamma are o importanță deosebită în activitatea musculară de menținere a postu-

rii. În această activitate mușchii extensori ai membrului inferior, ai centurii pelvine și ai spatelui, trebuie să-și mențină printr-o contracție îndelung susținută o lungime fixă. Menținerea acestei lungimi se realizează reflex prin buclă gamma.

Bucă gamma participă și la reglarea tonusului muscular. Acesta reprezintă consecința descărcării lente și continue a motoneuronilor alfa. O bună parte din această activitate musculară bazală se datorează impulsurilor aferente de la nivelul fusurilor neuromusculare. Stimularea fibrelor gama eferente determină accelerarea acestor descărcări și creșterea tonusului muscular. Reducerea activității gama scade tonusul muscular. Ca și motoneuronii

alfa, motoneuronii gama sînt puși în acțiune de formația reticulată facilitatoare bulbară stimulată la rîndul său de cerebel, nucleii bazali și chiar de scoarța cerebrală. În afara acestor căi extrapiramidale, intrarea sau ieșirea din activitate a neuronilor citați se realizează direct sau prin intermediul celulelor intercalare de către sistemul căilor piramidale cortico-spinale. Rolul și importanța acestor căi în activitatea musculară va fi subliniată în capitolele următoare.

În concluzie, se poate considera că reflexul miotatic de întindere reprezintă mecanismul periferic esențial de control al contracției musculare în funcție de lungimea mușchiului. El se poate realiza fie direct, prin sistemul alfa ce acționează ca un comparator al lungimii fibrelor extrafusale cu cele intrafusale fie indirect, prin sistemul gama ce acționează ca un servomecanism. Ambele sisteme sînt activate în cazul mișcărilor voluntare rapide, fapt ce permite contracția la unison a fibrelor extra și intrafusale împiedecînd apariția influențelor miotatice inhibitoare. În cazul contracțiilor îndelungate de menținere a posturii unui anumit segment, intervine aproape exclusiv bucla gama atît pentru extensori cît și pentru flexori. Sub acțiunea acesteia, tonusul ambelor categorii de mușchi crește semnificativ, realizînd rigiditatea necesară.

Reflexul de tendon: Receptorii tendineiși Golgi, puși sub tensiune prin contracția fibrelor musculare, determină apariția unor semnale în fibrele senzitive de tip Ib. Aceste fibre se termină la nivelul unor interneuroni medulari care se proiectează la rîndul său pe alfa-motoneuronii din coarnele anterioare. Arcul reflex este prin urmare cel puțin disinaptic. Avînd în vedere caracterul inhibitor al interneuronului, reflexul realizat pe această cale este inhibitor. Stimularea receptorilor Golgi determină inhibiția motoneuronilor ce comandă mușchiul în cauză și sinergiștii săi. Si în acest caz se aplică principiul inervației reciproce în sensul că inhibiția și relaxarea mușchilor sinergiști se însoțește de activarea grupei musculare antagonice. Reflexul reprezintă un important mecanism de control al tensiunii musculare. Cînd aceasta crește peste o anumită limită, se blochează reflex activitatea alfa motoneuronilor și se produce relaxarea. Cînd tensiunea scade, activitatea fibrelor I-b se reduce și excitabilitatea motoneuronilor crește, determinînd intensificarea contracției. Acest

servomecanism este controlat de impulsurile aferente cu originea în etajele superioare care stabilesc nivelul de excitabilitate al neuronilor implicați. Impulsurile facilitatoare centrale măresc sensibilitatea sistemului la stimulii sosiți în receptorii Golgi. Absența stimulilor excitatori centrali scade sensibilitatea sistemului care devine aproape inoperant. În acest mod structurile centrale stabilesc nivelul tensiunii la care se menține mușchiul. Sistemul de control al tensiunii prin reflex de tendon acționează independent de sistemul de control al lungimii (prin reflex de întindere). Astfel se asigură menținerea unei tensiuni constante chiar atunci când variațiile de lungime ale mușchilor determină reflex modificarea cursului contracției. Un exemplu tipic în acest sens este menținerea unei tensiuni constante în timpul coștitului, când mușchii se scurtează treptat.

Reflexul de control al vitezei : În afara celor două sisteme de control - al lungimii (reflexul miotatic) și tensiunii (reflex de tendon) - se discută astăzi și existența unui sistem reflex de control al vitezei contracției musculare. (fig. 104). În acest sistem sînt implicați motoneuronii gama-

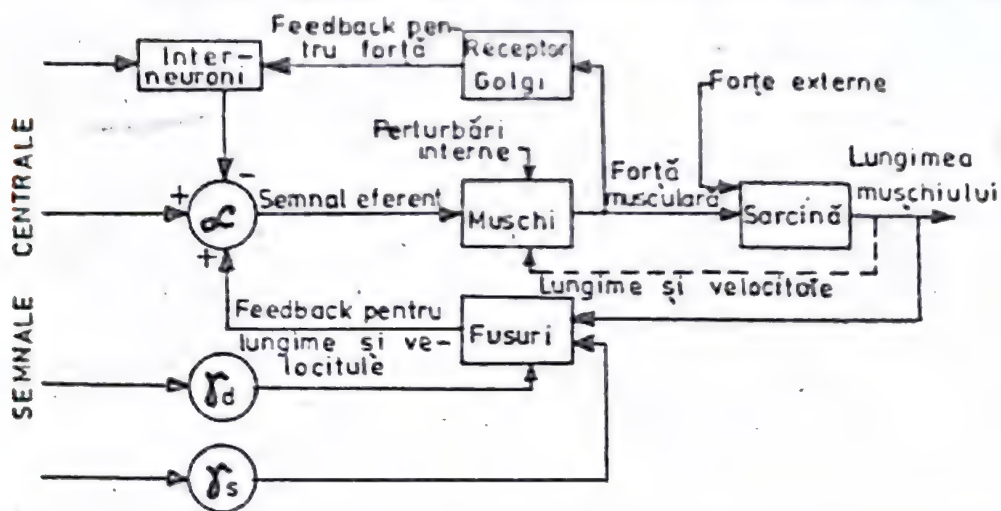


Fig. 104 - Reglarea lungimii, forței și vitezei de contracție în mușchii striati

dinamici (vezi mai sus) și motoneuronii beta. Determinând contracția fibrelor intrafusale cu saci nucleari, acești neuroni sensibilizează receptorii primari la viteza cu care se produce modificarea de lungime a fibrei musculare. Contracțiile și relaxările

bruşte sînt încetinite ca urmare a acţiunii de sens contrar declanşate reflex de aceşti receptori. Substratul anatomic al acestui mecanism nu este deocamdată satisfăcător clarificat.

Reflexul de flexie-retragere de origină musculară:

Intinderea uşoară a unui muşchi flexor sau extensor determină flexia articulaţiei în cauză şi tendinţa la retragerea membrului respectiv. În acesta caz sînt stimulaţi receptorii secundari, de pe fibrele intrafusale secundare. Călea aferentă este reprezentată de fibrele senzitive mai subţiri de tip II. Arcul reflex este multineuronal şi astfel organizat încît, întotdeauna muşchii flexori din membrul respectiv se contractă în timp ce muşchii extensori se relaxează (indiferent de origina stimulului). Reflexul este cunoscut şi sub denumirea de reflex de întindere-flexie.

D. REFLEXE MEDULARE DE ORIGINE CUTANATĂ

Stimularea receptorilor cutanaţi (de atingere, presiune, termici, dureroşi) determină, pe calea fibrelor senzitive, lansarea unor semnale ce ajung la interneuronii medulari. Aceştia, proiectîndu-se pe motoneuronii, determină acte reflexe segmentare sau plurisegmentare ce reprezintă de obicei mijloace imediate de protecţie împotriva acţiunii nocive a mediului (reflexe nociceptive).

Reflexul de flexie (fig.). Stimulii de origină cutanată, ajunşi în măduvă pe calea fibrelor senzitive de tip II, III sau IV, intră în conglomeratele de interneuronii medulari.

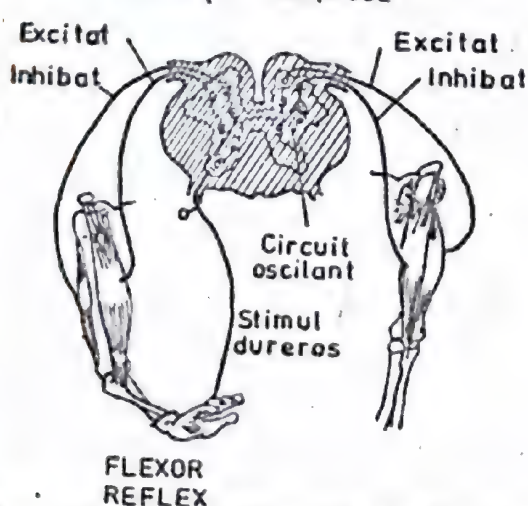


Fig. 105 - Reflexul de flexie

Aceste conglomerate, organizate în circuite divergente, de inhibiţie reciprocă sau reverberante (vezi mai sus) asigură: divergenţa stimulilor la toţi motoneuronii agonişti necesari, blocarea antagoniştilor şi eventual prelungirea activităţii prin postdescărcare receptivă după ce stimulul a încetat.

Contractia muşchilor flexori are aspectul prezentat în figura alăturată (fig.105).

După o scurtă latență, contracția atinge un maximum, urmat de o ușoară scădere explicată prin oboseala caracteristică tuturor actelor reflexe modulare cu caracter integrat. După încetarea stimulului flexia se reduce treptat. Această postdescărcare se datorează circuitelor reverberante interesate. Antrenarea unui număr mare de mușchi nu se realizează decât în cazul stimulării puternice cu caracter nociceptiv.

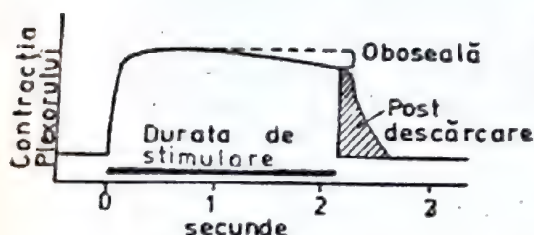


Fig. 106 - Inregistrarea reflexului de flexie.

În cadrul acestei organizări generale există numeroase circuite cu caractere particulare, distincte. Datorită acestor particularități în reflexul de flexie participă cu precădere mușchii ce au eficiență maximă în îndepărtarea segmentului corporal de zona de acțiune a stimulului. Modificarea punctului de stimulare determină schimbarea modului de răspuns. De localizarea

și intensitatea stimulării depind și servomecanismele de control antrenate care stabilesc poziția finală în care se oprește mișcarea de flexie. Urmind principiile convergenței și divergenței stimulilor în grupurile neuronale, reflexul de flexie poate fi localizat la nivelul unui grup muscular limitat, la nivelul unui singur membru sau poate interesa și membrul opus sau chiar întreaga musculatură. Această proporționalitate dintre intensitatea stimulilor și amploarea reacției de răspuns enunțată adesea ca una dintre legile activității reflexe a fost în amănunt detaliată de Pflügers (vezi și manualul de lucrări practice).

Reflexul de extensie încrucișată: După cca. 200-500 msec. de la inițierea reflexului de flexie într-unul din membre, în membrul opus apare extensia ce tinde să contribuie la îndepărtarea completă a organismului de stimul. În această reacție reflexă este interesat un număr mai mare de interneuroni decât în cazul reflexului de flexie inițial. Astfel se explică latența mai mare a răspunsului. Dealtfel extensia încrucișată se menține și un timp care depășește după ce reflexul de flexie a încetat (fig. 106). Colateralele interneuronilor care stimulează motoneuronii flexori ipsilaterali trec de partea opusă a măduvei și determină stimularea neuronilor exten-

sori și inhibiția neuronilor flexori controlaterali.

Inervația reciprocă : Datele obținute prin studiul reflexelor spinale au permis să se stabilească existența relațiilor reciproce atât între motoneuronii cu acțiuni antagonică asupra musculaturii ipsilaterale cât și între motoneuronii cu acțiuni similară asupra musculaturii din două segmente simetrice. Prin inervație reciprocă, același stimul determină excitarea unui mușchi și relaxarea mușchiului antagonist (inhibiție reciprocă). Prin mecanism similar, același stimul determină contracția unui mușchi ipsilateral și relaxarea aceluiași mușchi controlateral.

Fenomenul de "obeseală" și "ricoseu" în cazul reflexelor polisinaptice. Scăderea progresivă a excitabilității neuronilor din centrul nervos interesat în desfășurarea actului reflex determină scăderea progresivă a activității motoneuronilor (obeseală). Tot datorită acestei scăderi a excitabilității a doua contracție reflexă a unui mușchi nu poate fi obținută decât la un anumit interval după cea precedentă. În schimb, datorită inervației reciproce, contracția reflexă a mușchiului antagonist sau a agonistului de partea opusă, este exacerbată. Fenomenul este cunoscut sub denumirea de "ricoseu" sau "rebound".

Reflexul pozitiv de suport : presiunea ușoară exercitată la nivelul tălpii unui picior determină extensia reflexă a întregului membru. Reflexul este evident în cazul în care măduva este izolată de etajele superioare (animal spinal).

Reflexul de scârpinare: este un reflex polisinaptic complex, deosebit de bine dezvoltat la animalele inferioare. Prin antrenarea unui număr deosebit de mare de neuroni se realizează deplasarea unui membru la locul precis al stimulării și executarea contracțiilor alternative necesare eliminării stimulului. Este evident la animale spinale.

E. REFLEXE MEDULARE DE ORIGINĂ ARTICULARĂ

Faptul că zonele articulare sînt deosebit de dense din punct de vedere proprioceptiv creează posibilitatea ca poziția acestor articulații să reprezinte stimulul declanșator a unor reacții reflexe de mare complexitate cum ar fi reflexele medulare de postură și locomoție. Datorită importantelor influențe de origine

centrale aceste reflexe au putut fi studiate în detaliu doar pe animale spinale sau pe oameni cu secțiuni medulare accidentale.

Reflexul de ridicare: Un animal spinal culcat pe o parte execută mișcări prin care încearcă să se ridice. Acest fapt demonstrează că măduva joacă și un rol integrativ în menținerea posturii. Acest rol este mascat în mod normal de activare importantă a etajelor superioare.

Reflexul ritmic de mers : La animalul spinal aflat în poziție verticală se produc contracții ritmice de flexie-extensie a membrilor. Aceste contracții sînt alternative în membrele simetrice (prin inervație reciprocă). Ele se explică astfel: flexia înainte a membrului determină reciproc relaxarea extensorilor. Cînd prin obiseală flexia tinde să se oprească se produce datorită fenomenului de "ricoseu" contracția extensorilor ș.a.m.d. La această activitate complexă ar putea participa și reflexul miotatic de întindere. La astfel de animale devine evident și un alt mod de integrare neuronală prin inervație reciprocă. Flexia membrului posterior se însoțește de flexia membrului anterior controlateral și invers. Uneori, se poate observa reflexul de "galop" în care ambele membre anterioare se deplasează în aceeași direcție în timp ce membrele posterioare se mișcă în direcție opusă. Reflexul ritmic de mers se realizează printr-un stimul unilateral (de ex.: extensia ușoară a unui membru) în timp ce reflexul de galop apare prin stimulare bilaterală simetrică.

F. REFLEXE MEDULARE ÎNSOTITE DE SPASM MUSCULAR

O serie de stimuli nociceptivi deosebit de intensi pot provoca contracții musculare puternice și prelungite. Din această categorie face parte :

Crampa musculară : explicată pînă nu de mult printr-o contracție musculară locală fără participare neurogenă, crampa musculară se consideră a fi de natură reflexă. Factori iritanți la nivel de mușchi (frig, efortul de acumulare de produși acizi, hipoxia prin deficit de irigare) determină stimularea receptorilor la durere sau de alt tip care, la rîndul lor, declanșează contracția musculară reflexă. Această contracție contribuie la stimularea în continuare a receptorilor creînd o buclă de feed-back pozitiv ce

accentuează crampa. O manevră simplă de reducere a contracției ar fi cea de a contracta voluntar și puternic mușchii agonisti din membrul opus. Prin inhibiție reciprocă se realizează adesea ameliorarea crampei.

Contractura mușchilor abdominali din peritonită: Iritația nociceptivă a peritoneului parietal prin procesul inflamator determină spasmul mușchilor abdominali. În cursul intervențiilor pe abdomen, lezarea operatorie a peritoneului determină prin același mecanism creșterea presiunii intraabdominale și expulzarea anselor intestinale prin plagă. Pentru a asigura condițiile de lucru este necesară o anestezie profundă.

Spasmul muscular din cazul fracturilor: reprezintă un impediment major în poziționarea corectă a fragmentelor osoase. Și în acest caz relaxarea musculară se obține doar prin blocajul anestezic riguros.

Reflexul "în masă" : În cazul unor stimuli nociceptivi deosebit de puternici la animale spinale și om, este antrenată activitatea majorității centrilor reflexi medulari având drept consecință apariția unui spasm puternic al mușchilor flexori la care se asociază evacuarea intestinului gros și a vezicii urinare, creșterea bruscă a presiunii arteriale și transpirații profuze. Durata mare a acestui reflex asemănător cu marea criză din epilepsie (generată de activarea corticală), lasă să se presupună intrarea în activitate a numeroase circuite reverberante.

G. ROLUL CENTRIILOR SUPERIORI ÎN CONTROLUL ACTIVITĂȚII MEDULARE REFLEXE (SOCUL SPINAL)

Afluxul de semnale din centrii superiori reprezintă o condiție esențială pentru desfășurarea activității medulare normale. Originea, proiecția și rolul acestor căi descendente vor fi detaliate în capitolele ulterioare. Este de subliniat faptul că abundența inervației a neuronilor intercalari și motori joacă un rol important atât în declanșarea motricității voluntare, semi-voluntare și automate comandate de centrii superiori cât și în modularea reacțiilor reflexe cu sediu medular. Separarea măduvei de etajele superioare prin transecțiuni experimentale sau accidentale determină pierderea motricității voluntare, abolirea sensibilității. În afara acestor manifestări definitive se dezvoltă și o

areflexie totală tranzitorie cunoscută sub denumirea de șoc spinal. Acest fenomen se explică astfel: în condiții normale axonii de origine supraspinală descarcă prin sutele de sinapse medulare, trenuri de stimuli de joasă frecvență care întrețin o excitabilitate crescută a neuronilor medulari. Prin întreruperea aferențelor de origine centrală această stare de tonus bazal nu se mai menține, și excitabilitatea medulară scade semnificativ. Areflexia din șocul spinal se explică prin acest mecanism. Cu cât specia este mai "encefalizată" cu atât șocul spinal durează mai mult. La om areflexia durează în medie 2 până la 6 săptămâni. După acest interval, excitabilitatea începe să se restabilească și apare o activitate reflexă minimă (se schițează reflexe de apărare nociceptive reduse, reflexe sfincteriene, genitale). În cursul acestei perioade excitabilitatea se menține la nivele subnormale timp de 2 săptămâni sau chiar câteva luni. După acest interval se dezvoltă o hiperexcitabilitate limitată inițial la activitatea flexorilor. În acest moment poate apare reflexul în masă descris mai sus. Abia după 1-2 ani de la leziune, apare o hiperexcitabilitate și pe extensori manifestată prin reflexe de ridicare puternice. În această etapă toate reflexele medulare sînt hiperactive, spastice și însoțite adesea de tremurături (clonus).

H. REFLEXE MEDULARE CU IMPORTANȚA CLINICĂ

Desfășurarea normală a unui act reflex depinde de integritatea anatomo-funcțională a arcului reflex pe care acesta se realizează. Datorită acestui fapt, provocarea unui reflex și urmărirea modului în care acesta se desfășoară, reprezintă o importantă modalitate de examinare clinică în bolile neurologice ce afectează diverse segmente medulare sau căi nervoase periferice. După zona receptoare interesată, aceste reflexe pot fi superficiale sau profunde;

A. Reflexele superficiale se obțin prin stimularea unor zone cutanate la nivelul membrelor și trunchiului.

1. Reflexul cutanat plantar: explorează integritatea centrilor somatomotori de la nivelul L₄-S₂. Stimularea ce se realizează pe marginea externă a regiunii plantare, de la călcâi spre degete, determină flexia plantară a tuturor degetelor. Pînă la

vîrsta de 12-18 luni, reflexul este inversat (halucele se flecează dorsal) și generalizat (apar și alte contracții reflexe).

2. Reflexul Babinski: este un reflex patologic ce apare în lezarea căilor piramidale. Aceeași stimulare ca cea de mai sus determină flexia dorsală a halucelui și flexia plantară cu răsfi-rarea celorlalte degete (semnul "evantaiului"). Apare uneori și rotirea internă a piciorului precum și contracția tensorului fasciei lata. Semnul Babinski (flexia dorsală a halucelui) poate fi declanșat și prin alte manevre de stimulare cum ar fi : apăsarea feței anterioare a tibiei de sus în jos (semnul Oppenheimer), comprimarea musculaturii gambei (semnul Gordon), etc.

3. Reflexele abdominale : excitarea cu un obiect moderat ascuțit a tegumentelor abdominale determină contracția musculatu-rii subjacente evidențiată prin deplasarea ombilicului. Reflexele se obțin pe bolnavul aflat în decubit dorsal cu genunchi flectați și sînt următoarele :

- Reflexul epigastrie (T_5-T_7): în care stimulul se aplică de la rebordul costal spre ombilic.

- Reflexul abdominal superior (T_7-T_9) în care stimulul se aplică paralel cu rebordul costal.

- Reflexul abdominal mijlociu (T_9-T_{10}): realizat prin stimularea pielii regiunii abdominale mijlocii dinspre laturi spre ombilic.

- Reflexul abdominal inferior ($T_{10}-T_{12}-L_1$): obținut prin stimulare paralelă cu arcada inguinală sau oblică spre ombilic.

4. Reflexul cremasterian (L_1-L_2): poate fi declanșat prin stimularea feței interne a coapsei, cu membrul inferior în abducție și rotație externă. Se observă ridicarea testicului de ace-eași parte, datorită contracției cremasterului.

5- Reflexul fesier (S_1) - stimularea pielii din re-giunea fesieră sau subfesieră produce contracția mușchiului mare fesier.

6. Reflexul anal extern (S_3) - stimularea pielii din regiunea anală la pacientul în poziție genu-pectorală, determină contracția reflexă a sfînxterului și chiar a mușchilor fesieri de aceeași parte.

7. Reflexe nociceptive de automatism medular. Stimulii

dureroși aplicați la nivelul membrelor inferioare nu determină reacții reflexe importante la individul normal, la care centril medulari sînt supuși influențelor inhibitorii centrale. Singura reacție ce apare poate fi declanșată prin ciupirea plantei și constă din flexia celor trei segmente ale membrului inferior. Leziunile ce implică secțiunea transversală a măduvei cu paralizie (paraplegie), permit obținerea unor reflexe similare celor observate la animalul spinal (vezi mai sus). Din această categorie fac parte: reflexul de triplă flexie, reflexul de extensie încrucișată, etc.

Cea mai superioară zonă de stimulare capabilă să determine aceste reflexe indică sediul leziunii medulare.

B. Reflexele profunde: sînt de obicei reflexe mistatice declanșate prin stimularea receptorilor muscule-tendinoși. Datorită zonei de stimulare aceste reflexe au fost denumite și osteo-tendinoase. Ele se obțin prin percuția tendoanelor sau periostului. În sens caudo-cranial cele mai importante reflexe profunde sînt următoarele:

1. Reflexul ahilian (L_5-S_2): percuția tendonului lui Ahile determină flexia plantară a plantei prin contracția mușchilor triceps sural.
2. Reflexul medioplantar (L_5-S_2): percuția plantei determină contracția tricepsului sural.
3. Reflexul rotulian (L_2-L_4). Percuția tendonului rotulian determină extensia gambei prin contracția mușchilor quadriceps femural.
4. Reflexul adductorilor (L_2-L_4). Percuția condilului intern femural determină contracția adductorilor.
5. Reflexul tibio-femural posterior (L_4-S_1). Contracția mușchilor semitendinos și semimembranar poate fi declanșată prin percuția inserției inferioare a acestor mușchi.
6. Reflexul peroneo-femural posterior (L_5-S_2). Percuția inserției inferioare a bicepsului femural determină flexia gambei și o ușoară rotație externă a coapsei.
7. Reflexele abdominale profunde (T_5-T_{12}). Percuția la nivelul rebordului costal, la nivelul ultimilor cartilagii costale, a extremității inferioare a sternului și a simfizei pubiene determină contracția musculaturii abdominale.

8. Reflexul cubito-pronator (C_6-T_1). Percuția apofizei stiloidice a cubitusului produce pronția antebrățului și adducția pumnului.

9. Reflexul tricipital (C_6-C_8). Extensia antebrățului pe braț poate fi provocată prin percuția tendonului mușchiului tricipital.

10. Reflexul bicipital (C_5-C_6). Reprezintă flexia antebrățului cu supinație declanșată prin percuția tendonului distal a mușchiului biceps.

11. Reflexul stiloradial (C_5-C_6). Percuția apofizei stiloidice radiale determină flexia antebrățului pe braț cu supinație.

12. Reflexul deltoid (C_5-C_6). Abducția brațului poate fi declanșată prin percuția tendonului mușchiului deltoid în partea laterală a brațului.

13. Reflexul marelui pectoral (C_5-T_1). Percuția mediată a tendonului marelui pectoral determină adducția și rotația internă a brațului.

14. Reflexul acromial (C_4-T_1). Percuția acromialului produce flexia și, pronția antebrățului și uneori flexia degetelor.

Modificarea reflexelor profunde cu sediul medular

Desfășurarea normală a reflexelor osteotendinoase poate fi alterată în cele mai diverse afecțiuni neurologice interesând una sau mai multe verigi ale arcurilor reflexe corespunzătoare. În cazul anumitor reflexe (ahilian, rotulian), aceste modificări au fost obiectivate prin reflexografia descrisă în cadrul lucrărilor practice.

Prin observație clinică se poate descrie fie o diminuare pînă la dispariție a acestor reflexe (hipo sau areflexie) fie o exagerare a acestor reflexe (hiperreflexie). În explicarea hipo- sau areflexiei pot fi implicate leziunile arcului reflex (căi sau centri), incapacitatea de răspuns a efectorilor, leziunile masive și brutale ale căilor motorii descendente. Exagerarea reflexelor apare în tetanie, în perioada "iritativă" cu care debutează leziunile arcului reflex (polinevrite), sau în perioada de contractură a sindromului piramidal.

III. FUNCTIA VEGETATIVA A MADUVEI

Faptul că la animalul și omul spinal, reflexul "în masă" este însoțit de importante manifestări reflexe vegetative, demonstrează că măduva conține numeroase structuri vegetative cu rol de conducere sau de centri organovegetativi reflexi (vezi pentru detalii capitolul de fiziologie a sistemului nervos vegetativ).

Centrii vegetativi sînt dispuși de o parte și de alta a canalului ependimar, atît în pars intermedia cît și în tractusul intermediolateral al măduvei dorsolombare și sacrate. Cele două coloane de celule sînt unite transversal prin celulele intercalate ale lui Larnelle. Centrii preganglionari ai simpaticului periferic se localizează în segmentul dorsolombar C_8-L_2 . Unii au funcții specializate: centrul midriatic Budge (C_8-D_2), centrul respirator medular ce funcționează doar la nou născuți (D_3-D_5), centrul teritoriului visceral supradiafragmatic (măduva cervico-dorsală), centrul visceral subdiafragmatic (D_5-D_{10}) pentru marele splanhnic, $D_{12}-L_2$ pentru viscerele pelvine. O parte dintre acești centri sînt eșalonați metameric. Acesta este cazul centrilor vasomotori și sudorali destinați capului și gîtului (D_1-D_4), membrelor superioare (D_4-D_7) și celor inferioare ($D_{10}-L_1$). Distribuția centrilor pilomotori este de același tip (D_1-D_2 pentru cap și gît; D_2-D_3 pentru torace, D_4-D_8 pentru membrele inferioare). Centrii vasodilatatori se dispun în imediata vecinătate a canalului ependimar, de-a lungul întregii măduve.

Centrii reflexi parasimpatici sînt localizați în măduva lombo-sacrată. Ei coordonează acte reflexe importante cum ar fi defecație (centrul anospinal S_1-S_3), erecția (S_2-S_3), micțiunea (S_1-S_2). Activitatea acestor centri este completată cu o componentă inhibitorie de centrii simpatici intestinale inhibitori (L_1-L_4 pentru colon) sau vezicali (L_1-L_4). Centrul simpatic al ejaculării este localizat cu puțin mai sus de cel erector (L_1-L_3).

Actele reflexe legate de existența centrilor descriși au fost detaliate în capitolele afectate reglării diferitelor funcții.

Reflexe vegetative cu importanță clinică: ca și în cazul funcției somatomotorii, funcția vegetativă a măduvei joacă

fi investigată și prin provocarea unor acte reflexe cum ar fi:

- reflexul anal intern (S_3 - S_5) - contracția sfincterului anal intern la introducerea unui deget în anus ;

- reflexul bulbo cavernos (S_3 - S_4) contracția bulbo-cavernosului și a sfincterului anal la comprimarea penisului sau clitorisului;

- reflexul scrotal - contracția lentă a mușchiului dartos la stimularea perineului cu un ac sau cu un obiect rece;

- reflexul pilomotor - contracția mușchilor pilomotori după stimularea cutanată cu un obiect rece.

Reflexele vasomotorii, cardiace, pupilare, digestive etc. sînt mai bogate în informații dar se adresează cu precădere etajelor superioare de reglare vegetativă.

IV. FUNCTIA DE CONDUCERE A MADUVEI

Căile ascendente și descendente medulare vor fi discutate pe larg odată cu funcția de recepție și conducere a diversilor analizatori precum și împreună cu funcția motorie a structurilor nervoase supramedulare.

Funcția de conducere ascendentă - este realizată prin căile sensibilității exteroceptive termotalgeice (fasciculul spino-talamic posterior și spinotectal) și tactile (spinotalamic anterior, Goll și Burdach), precum și prin căile proprioceptive (fasciculele spinocerebeloase Flechsig și Gowers, spino-reticulo-cerebelos, spino-olivar, spino-vestibular). Sensibilitatea viscerală este condusă fie pe calea spinotalamică, fie prin rețeaua reticulată perpendimară și formația reticulată bulbomezencefalodiencefalică.

Funcția de conducere descendentă - se realizează prin căile piramidale corticospinale precum și prin fasciculele aparținând sistemului extrapiramidal (rubro-, tegmento-, tecto-, vestibulo-, olivo-spinale etc.). La cele din urmă se adaugă sistemul fasciculelor reticulo-spinale implicate în coordonarea activității vegetative a măduvei. Axonii căilor piramidale fac sinapsă mai ales cu motoneuronii alfa în timp ce căile extrapiramidale fac sinapsă de predilecție cu motoneuronii gamma.

FIZIOLOGIA ENCEFALULUI

În ultimii ani, majoritatea tratatelor de anatomie, dar mai ales cele de fiziologie prezintă sistemul nervos central sub formă integrată. În acest mod se discută participarea tuturor formațiunilor nevraxiale la realizarea funcției sistemelor senzitive-senzoriale și efectoare ale organismului.

În aceste condiții, încercarea noastră de tratare separată a fiziologiei fiecărui element component al encefalului apare destul de dificilă, ca realizare, dar credem că din punct de vedere didactic o astfel de conduită câștigă în valoare, facilitând înțelegerea rolului fiecărei părți componente în economia generală a organismului.

Considerăm totuși că pentru formarea unei idei de ansamblu, rezumarea aspectului integrativ atât al sistemelor aferente cât și eferente ale nevraxului va fi de un real folos pentru studentul care și-a însușit treptat fiziologia fiecărui segment separat.

Fiziologia trunchiului cerebral

Este cunoscut faptul că încă din stadiul triveziular de evoluție ontogenetică a encefalului se realizează o delimitare între viitoarele componente ale ansamblului cunoscut sub numele de trunchi cerebral. În această ordine de idei mezencefalul va cuprinde formațiuni care fac tranzația între etajele subjacente ale sistemului nervos central și structurile derivate din vezicula craniană (prozencefalul) a căror dezvoltare vor atinge culmi de organizare morfofuncțională la nivelul scoarței cerebrale. Astfel în timp ce porțiunea ventrală a mezencefalului (pedunculii cerebrali) este sediul unor activități mai simple caracteristice rombencefalului și mai ales măduvei, segmentul dorsal (corpul cvadrigeni) își creează relații predominant cu diencefalul și unele regiuni telencefalice.

Rombencefalul, formațiune existentă în stadiul triveziular, se va divide realizând în partea inferioară apariția bulbului rahidian iar către mezencefal, ventral puntea lui Varolio și dorsal



cerebelului.

Din cele relatate anterior rezultă că trunchiul cerebral (bulb rahidian, puntea lui Varolio, pedunculii cerebrali și tuberculii cvadrigemeni) plasat între măduva spinării și etajele superioare ale encefalului va realiza joncțiunea directă între cele două extreme de SNO, iar pe de altă parte le va conecta la cerebel.

În partea sa inferioară, trunchiul cerebral continuă fără o delimitare netă măduva spinării astfel încât așa cum vom vedea din punct de vedere fiziologic nu vom întâlni aspecte particulare care să diferențieze cele două formațiuni.

Deasupra rădăcinilor primului nerv spinal (mijlocul arcului atlasului), locul de separare anatomică, se observă o restructurare atât a substanței albe, dar mai ales a celei cenușii. Oricare ar fi concepția care încearcă să explice aceste transformări, asistăm de la acest nivel în sus la o fragmentare a coloanelor de substanță cenușie (prezente la nivel muscular) în nuclee bine individualizate, iar fasciculele de fibre își modifică în mare măsură traiectul. Alături de acest aspect apar o serie de mase neuronale ce imprimă particularități în activitatea fiecărui segment, iar formația reticulată capătă o dezvoltare mult mai mare și ca urmare apar aspecte funcționale cu o importanță deosebită pentru întregul organism.

Din punct de vedere funcțional și la nivelul trunchiului cerebral întâlnim cele două aspecte discutate la capitolul măduvei spinării și imprimate de conținutul structural :

- funcția de centru reflex;
- funcția de conducere.

Funcția de conducere a trunchiului cerebral

Este asigurată de fasciculele de fibre cu direcție ascendentă și descendentă, dar și de formațiuni care își au sediul la acest nivel. Pe căi ascendente sînt conduse influxuri nervoase ce poartă mesaje senzitive către formațiunile superioare în timp ce descendent sînt transmise impulsuri motoare de la centrii superiori către cei din trunchiul cerebral și măduva spinării. Trebuie de menționat de asemenea că trunchiul cerebral reprezintă sediul de încrucișare a căilor atât ascendente cît și descendente. În acest sens putem menționa încrucișarea căilor sensibilității propriocep-

tive conștiente a axonilor celui de al doilea neuron (nucleul Goll și Burdach) sau decusația piramidală pentru fasciculele ce cunosc influxurile motricității voluntare, etc.

Trunchiul cerebral conține formațiuni cu importanță deosebită pentru conducerea influxurilor senzitive, și motoare. Astfel la nivelul bulbului rahidian se găsește cel de al doilea neuron al căii sensibilității proprioceptive situat în nucleii lui Goll și Burdach. În aceste structuri sosesc impulsuri senzitive din regiunile homolaterale ale organismului, descriindu-se chiar o reprezentare topografică a acestuia (piciorul în zona medială și caudomedială, gâtul lateral și rostralateral, între aceste două zone sînt proiectate celelalte părți ale organismului).

La nivelul acestor formațiuni se culeg potențiale atât după stimularea nervilor periferici (afereți) cît și a zonei somatosenzoriale de pe scoarța cerebrală heterolaterală. Potențialul evocat este alcătuit din două faze: negativă și pozitivă. Unda negativă precede pe cea pozitivă și este de durată mai scurtă.

Axonii neuronilor din ganglionul lui Goll și Burdach după emergență din formațiunile respective se încrucișează pe linia mediană, rostral față de decusația piriformă (senzitivă). Aceste fibre iau parte la formarea lemniscusului lateral, dispunîndu-se de asemenea topografic. Fibrele ce vin de la picior sînt cele mai ventrale, de la gît dorsale, iar restul corpului se proiectează între aceste două limite.

Este știut faptul că influxurile proprioceptive inconștiente nu străbat în întregime trunchiul cerebral. Astfel, excitații culese de la nivelul tendoanelor, mușchilor, articulațiilor, periostul oselor, ajung fie în scoarța cerebeloasă de aceeași parte pe calea fasciculului spino-cerebelos direct care părăsește bulbul rahidian pe calea pedunculilor cerebeloși inferiori. Influxurile generate prin stimularea aceluiași tipuri de receptori pot ajunge și în scoarța cerebeloasă heterolaterală prin intermediul fasciculului spino-cerebelos încrucișat, care însă străbate trunchiul cerebral, părăsindu-l doar la nivelul pedunculilor cerebrali.

Funcția de centru reflex a bulbului rahidian

Așa cum arătam în rîndurile de mai sus activitatea de centru reflex al bulbului face tranziția dintre aspectele mai simple caracteristice în cea mai mare parte măduvei spinării și reflexe din ce în ce mai complexe așa cum de altfel vom întîlni și în această regiune.

Gruparea diversilor nucleii în bulbul rahidian imprimă de asemenea caracterul metameric (segmentar) întîlnit la nivelul măduvei spinării. Se poate vorbi de fapt de o reprezentare encefalomică la nivelul tuturor formațiunilor trunchiului cerebral.

Centri nervoși prezentați în bulbul rahidian ca de altfel pe parcursul întregului trunchi cerebral pot fi clasificați în :

- centri somatici;
- centri vegetativi.

Centrii somatici asigură motilitatea unor organe cum ar fi limba (nucleul hipoglosului), faringe (vag și glosofaringian), laringe (spinal-nucleul Winkler) cu rol deosebit în activități reflexe ca masticția, deglutiția, fonația. De asemenea activitatea mușchilor sternocleidomastoidian și trapez este comandată tot prin influxuri pornite de la nivel bulbar (n.spinal).

Dintre nucleii proprii, oliva bulbară face parte din sistemul extrapiramidal stabilind legături cu neuronii motori din coarnele anterioare ale măduvei spinării. În același timp neuronii din acest centru realizează sinapse și cu nucleii nervilor oculomotori, participînd la reacțiile reflexe de orientare a globilor oculari și capului (mișcări oculocencefalogice). Alături de aceste conexiuni, neuronii olivei bulbare stabilesc legături cu diferite zone ale cerebelului (floculus, nodulus, piramidă, declive, uvula și lobul anterior - porțiunea vermiciană) de partea opusă.

Rolul bulbului rahidian în reflexele de orientare ale organismului.

Unul din cele mai importante roluri în activitatea motorie a organismului revine bulbului rahidian prin participarea sa la controlul echilibrului și orientării în spațiu. Importanța acestei funcții la om poate fi cu atât mai bine apreciată dacă se pornește de la observația că în timp ce la animale suprafața de

sprijin a corpului este mult mărită întrucât susținerea se face prin mai multe puncte de sprijin, la om, stațiunea bipedă a redus mult poligonul de susținere. Situația este și mai complicată deoarece membrele care asigură susținerea organismului, sînt folosite și în locomoție. În aceste condiții, sistemul respectiv trebuie să funcționeze asemănător unui computer, intervenind în menținerea poziției organismului în spațiu (atît în repaus cît și în mișcare), dar și în determinarea poziției fiecărui segment al organismului în parte. Bulbul rahidian face parte integrantă din acest computer neuronal ajutînd la menționarea echilibrului organismului prin intermediul reflexelor de orientare.

Cea mai simplă clasificare a reflexelor de orientare a organismului în spațiu ține seama de sursa excitațiilor aferente. În acest context se desprind trei grupuri mari de reflexe de orientare: - labirintice, vizuale, proprioceptive și probabil exteroceptive cu punct de plecare porțiunea proximală a membrilor și axială a organismului, dar în primul rînd mușchii cefei.

Impulsuri senzitive de la nivelul acestor regiuni inițiază un număr de reflexe cu rol în menținerea echilibrului și în orientarea organismului ca răspuns la accelerarea liniară sau angulară. După cum se observă formațiunile receptoare sînt excitate în acest caz numai de accelerarea sau decelerare, adică la trecerea din stare de repaus la mișcare sau de la o mișcare mai lentă la una mai rapidă și invers.

Cele mai multe dintre aceste reflexe se pot pune în evidență pe o pisică care se aruncă în aer. În această situație, atît receptorii vizuali cît și cei labirintici sesizează că animalul se deplasează către în sus. În același timp receptorii labirintici detectează o mișcare de accelerare liniară orientată în sus. Imediat pisica are o reacție de extensie a membrilor, realizînd proiecția lor înainte pentru a se putea acroșa de orice obiect i-ar ieși în cale în timpul deplasării sale către în sus. În momentul în care mișcarea de accelerare în sus încetinește și pisica are tendință de a reveni către sol, trebuie să-și modifice poziția în spațiu. Astfel înocit cu picioarele în extensie poate să-și întindă din nou corpul în vederea întîlnirii acum cu orice obiect în revenire către sol. Cînd pisica revine spre sol, prima mișcare este de întoarcere a capului astfel încît fața să se orienteze

către în jos apoi corpul, orientându-se astfel pentru a se așeza pe pământ în cele patru labe.

Activitatea centrilor vestibulari

Nu vom prezenta în acest capitol datele privind funcționarea receptorilor vestibulari. Precizăm însă că maculele otolitice au rol în menținerea echilibrului static, generând impulsuri care prin intermediul nervului vestibular ajung la nucleii vestibulari, informându-i în legătură cu situația organismului față de efectul gravitațional. De asemenea utricula are rol și în detectarea accelerației lineare. Accelerația angulară este sesizată de celulele senzitive din crestele canalelor semicirculare datorită mișcării endolimfei din interiorul lor. În timpul rotației sînt stimulate maxim celulele din canalul semicircular în al cărui plan se produce mișcarea.

Datorită numeroaselor conexiuni pe care nucleii vestibulari le contractă cu alte formațiuni din SNC, excitațiile care ajung de la nivelul receptorilor vestibulari declanșează o serie de reacții reflexe;

- reflexe fazice, așa cum am văzut că se realizau la pisica suspendată în aer ;
- reflex de redresare ;
- reflexe tonice cu rol în menținerea echilibrului.

Un exemplu de reflex de redresare se pune în evidență cînd un animal (iepurele) este ținut cu capul în jos în poziție verticală. După un timp el reușește să-și readucă capul la poziția normală, cu diametrul bitemporal orizontal și cu fanta bucală la un unghi de 45° sub linia orizontală.

Tonusul musculaturii trunchiului, membrilor și a globilor oculari este influențat de poziția capului în spațiu. Intervenția receptorilor vestibulari în repartiția tonusului în mușchii organismului va fi mai elocvent apreciată atunci cînd vom studia rigiditatea prin decerebrare. La un astfel de animal, tonusul mușchilor extensori ai membrilor este maxim cînd animalul este culcat pe spate, iar capul cu despicătura bucală la 45° față de orizontală. Tonusul acestor mușchi devine minim cînd animalul este plasat în poziție normală, iar despicătura bucală este mult coborîită, (135° față de orizontală).

Reflexele tonice labirintice ale mușchilor globilor oculari sînt mai puțin evidente în mod normal, dar pot apărea evident în cazuri patologice.

Aceste posibilități multiple de intervenție a aparatului vestibular și a proiecțiilor sale centrale în menținerea echilibrului se datoresc în bună parte și complexității funcționale a nucleilor vestibulari. Astfel s-a observat că unii neuroni sînt activați într-un anumit tip de accelerație angulară în timp ce alții sînt inhibați. De asemenea unii neuroni corespunzători canalelor semicirculare descarcă impulsuri atît în stare de repaus cît și atunci cînd se produc accelerații angulare. Toți neuronii răspund la accelerații într-o direcție cu o creștere a descărcărilor de biopotențiale și cu o descreștere la accelerații în direcție opusă.

S-a descris o proiecție a receptorilor vestibulari la nivelul nucleilor vestibulari. Celulele senzoriale din canalele semicirculare orizontale sînt proiectate în nucleii vestibulari superior și medial.

Nucleii vestibulari dintr-o parte sînt legați cu cei de partea opusă, așa încît în timp ce neuronii dintr-un nucleu vestibular sînt activați, cei de partea opusă suferă o influență inhibitorie.

Inervația nucleilor vestibulari în reacțiile motorii sus menționate poate fi evidențiată prin stimularea diverselor grupe neuronale din această regiune. Stimularea cu intensitate redusă a nucleului vestibular lateral induce nistagmus cu componenta rapidă de partea stimulării. Excitarea electrică a nucleului Deiters induce potențiale de tip excitator în unii neuroni motori din coarnele anterioare medulare ce comandă contracția musculaturii extensoare a membrelor inferioare.

Centrii vegetativi bulbari

O importanță deosebită o prezintă centrii vegetativi bulbari. Datorită lor, bulbul rahidian este o formațiune cu implicații fiziologice, dar mai ales patologice deosebite întrucît el este sediul unor centri vitali - centri respiratori și cardiomotori.

Reflexele vegetative cu centrii la nivelul bulbului

rahidian cunosc o gamă largă de complexitate. Astfel în bulb se găsesc centrii salivari inferiori, al tusei, strănutului, sughițului, deglutiției și vomei la care se alătură centri cu o complexitate deosebită cum ar fi centrii respiratori și cardiovasculari.

Reflexele salivare își au centrii atât în bulb cât și în punte. La aceștia ajung influxuri tactile și gustative ca urmare excitării terminațiilor nervilor lingual, glosofaringian și trigemen, răspândite la nivelul limbii și mucoasei bucale. Centri salivari sînt influențați de formațiuni nervoase superioare; subliniem influența deosebită a scoarței cerebrale (reflexe condiționate salivare), ca de altfel și a unor formațiuni sînt demonstrate de apariția salivației după perceperea unor semnale gustative și olfactive plăcute. Pornindu-se de la aceste observații se descrie chiar o fază cefalică a salivației.

Tusea reprezintă o formă particulară de respirație, iar centrul său se găsește tot în planșeul ventriculului IV în apropierea centrului inspirator. În mod obișnuit, centrul tusei este pus în stare de activitate de către excitanții care vin de la nivelul diverselor segmente ale aparatului respirator (laringe, trahee, bronhii și pleură) prin intermediul nervului laringian superior și al pneumogastriului. El poate fi însă excitat și prin stimuli proveniți din sfera genitală (uter), digestivă (stomac), cardiacă, etc. Influxurile efectoare generate la nivelul acestui centru sînt conduse către mușchii corzilor vocale și respiratori prin intermediul nervilor respectivi.

Tusea este deci un act reflex care se manifestă sub forma unei succesiuni de expirații scurte, (explozive, sub formă sacadată). Prin relațiile intercentrale (c.tusei și c.inspirator) se comandă o inspirație profundă, apoi impulsurile efectoare determină închiderea glotei. În acest mod din cauza inspirației profunde care a determinat intrarea unei mai mari cantități de aer în arborile respirator și a închiderii glotei se crează o presiune crescută. După inspirație urmează expirația care pentru a fi eficientă antrenează în activitate, mușchii expiratori, presiunea aerului din teritoriul bronho-alveolar crește și mai mult. Într-un anumit stadiu se reușește să se forțeze glota, producîndu-se o expirație sacadată. Concomitent cu ieșirea forțată a aerului, din căile respiratorii sînt antrenați și factorii (mucus, corpi străini, puroi, etc.) care

au determinat declanșarea acestui act reflex.

Strănutul este un alt reflex cu centru la nivelul bulbar. Zona respectivă bulbară este pusă în stare de activitate prin influxuri nervoase venite pe calea fibrelor senzitive trigeminale ca urmare a excitării mucoasei nazale de anumiți factori neobișnuiți (particule de praf, mucus, puroi, etc.). Fiind tot o formă modificată a respirației, desigur că influxurile efectoare vor lua calea nervilor care inervează musculatura respiratorie.

Sughițul este un act reflex rezultat al excitării directe a centrului vagal.

Centrul deglutiției este situat tot în planșeul ventriculului al IV-lea în apropierea centrului respirator. De la acest nivel sînt emise impulsuri care pe calea nervilor trigemeni, glosfaringian, vag, hipoglos și spinal ajung la mușchii limbii, faringelui și esofagului determinînd activități adecvate, necesare pasajului lobului alimentar de-a lungul acestor segmente. Excitarea centrului deglutiției se realizează prin impulsuri generate în urma contactului alimentelor cu mucoasa bucală, faringiană, esofagiană.

Plasarea centrului deglutiției în vecinătatea celui respirator prezintă o importanță funcțională deosebită întrucît aceștia în activitate se influențează reciproc. În momentul emiterii de stimuli către mușchii ce participă la deglutiție pornesc impulsuri și către centrii respiratori, determinînd inhibarea acestora și ca urmare apnee pentru a împiedica eventuale aspirații de alimente în arborele respirator.

Voma este tot un act reflex coordonat de centrii bulbari. Centrul vomei se găsește situat de asemenea în apropierea centrului respirator și nucleului dorsal al vagului.

Excitarea acestei arii se realizează prin stimuli veniți din numeroase zone ale organismului: stomac, esofag, intestin, apendice, peritoneu, diafragm, mucoasa nazofaringiană, labirint, etc. se cunosc de asemenea posibilități de irigare a centrului vomei ca urmare a sesizării unor mirosuri neplăcute sau la vederea unor alimente dezagreabile sau alterate. Desigur, centrul vomei poate fi influențat de stimuli veniți din alte zone ale SNC; măduva spinării, hipotalamus, scoarța cerebrală. Contracțiile mușchilor abdominali, diafragmului și a segmentelor interesate din tubul di-

gestiv precum și relaxarea cordiei sînt comandate de stimuli ce pornesc din această zonă bulbară pe calea nervilor cranieni V, VII, IX, X și XII și a nervilor spinali respectivi.

Centrii respiratori formează conglomerate de celule nervoase dispuse de o parte și alta a liniei mediane mai ales în formația reticulată bulbo-protuberanțială întinzîndu-se la nivelul mezencefalului.

Utilizarea tehnicilor de electrofiziologie a determinat înlocuirea conceptului clasic despre organizarea centrilor respiratori bine individualizați. Ransén (1951) a confirmat că centrii respiratori constituie de fapt un dispozitiv nervos complex, dotat cu automatism și ritm propriu.

Majoritatea neuronilor din centrul respirator bulbar descarcă în fază cu inspirația (inspiratori) iar alții în fază cu expirație (expiratori). O particularitate privind comportamentul neuronilor inspiratori o reprezintă faptul că frecvența lor de descărcare crește către sfîrșitul inspirației. Neuronii expiratori sînt de două tipuri: unii descarcă la începutul expirației și alții către sfîrșit.

Pe lîngă aceste două tipuri, s-au mai descris și neuroni inspiratori-expiratori, expiratori-inspiratori cu descărcare continuă și vîrf de frecvență în una din faze, strict inspiratorie în unele cicluri și expiratorie în altele. Atît neuronii inspiratori cît și cei expiratori descarcă cu frecvență sporită la creșterea concentrației CO_2 . Din cele relatate anterior se observă că la nivelul bulbului rahidian s-au diferențiat doi centri : unul inspirator și altul expirator. Aceștia sînt interconectați prin legături nervoase homo și heterolaterale și avînd o delimitare mai mult funcțională decît structurală. Centrul inspirator este situat în partea inferioară a bulbului rahidian, în regiunea obexului, dorso-caudal, iar centrul expirator este dispus ventral față de precedentul. Cercetările cu microelectrozi au stabilit că neuronii inspiratori sînt amestecați cu cei expiratori. S-a observat de asemenea că neuronii inspiratori descarcă impulsuri cu o frecvență de 12-15 c/min chiar după secționarea nervilor cranieni și a trunchiului cerebral deasupra punții. Practicarea înăa a unei secțiuni după un plan transversal ce trece prin șanțul bulbo-pontin este

urmată de descărcări continue - apneuze. Apariția apneuzelor în aceste circumstanțe a generat ipoteza că între activitatea centrilor respiratori bulbari și cei pontini s-ar realiza un circuit de conexiune inversă (feed-back), care ar asigura prin bucla ascendentă respectiv intermitența descărcărilor din neuronii inspiratori. Conform acestei păreri concomitent cu stimulii plecați din neuronii inspiratori spre centrii motori-spinali, pornesc pe căi colaterale ascendente impulsuri către punte la nivelul centrului pneumotaxic care ar determina prin intrarea sa în activitate inhibiția temporară a maselor neuronale inspiratoare. Durata inhibiției ar ține fie de postdescărcările de la nivelul căilor polisinaptice ale centrului pneumotaxic fie de fenomenul de oboseală neuronală. Când neuronii care comandă contracția mușchilor inspiratori se găsesc în stare de activitate, cei care controlează expirul sunt inhibați și invers. Mecanismul oscilant al activității ritmice respiratorii funcționează astfel după principiul inervației reciproce; activitatea unui tip de neuroni induce inhibiția celor cu activitate antagonică.

Modul de activitate diferit a celor două tipuri de mase neurale a fost întrezărit încă de Pitts (1939) care a arătat că stimularea electrică, diferențiată, a unor zone de la nivelul planșoului ventricolului IV determină oprire respiratorie fie în expir fie în inspir. Dacă această stimulare este ritmică se realizează un ciclu respirator în care cele două componente sunt condiționate de durata și frecvența stimulilor.

Așa după cum am arătat, centrii respiratori bulbari prezintă automatism. Din aceste formațiuni se descarcă impulsuri care prin intermediul căilor bulbo-medulare se transmite comanda de punere în stare de activitate a centrilor motori medulari corespunzători mușchilor respiratori.

Numeroase date experimentale atestă activitatea automată a centrilor respiratori. Ei posedă capacitate de întreținere locală a proceselor metabolice necesare funcționării.

Automatismul centrilor respiratori bulbari este influențat de o serie de factori, între care cei care acționează pe cale umorală dețin rolul principal. Producții de metabolism rezultați în urma activității tisulare stimulează centrii respiratori. Astfel, bicarbonatul de carbon este cel mai puternic excitant al neuronilor din aceste formațiuni întrucât creșterea neînsemnată a gazului

respectiv crește frecvența de descărcare a acestor neuroni. De asemenea producția acizilor rezultați în urma metabolismului intermediar stimulează centrul bulbar al respirației. Influența factorilor ce intervin pe cale umorală în reglarea activității centrilor respiratori apare și mai pregnantă în condițiile particulare de habitat, când presiunea parțială a gazelor inspirate este modificată, sau în anumite condiții patologice (hematoza deficiitară). S-a ajuns astfel la concluzia că CO_2 și pH-ul local reprezintă excitanți specifici cu rol în întreținerea automatismului centrului respectiv.

Fiind conectați cu celelalte formațiuni ale nevraxului și prin intermediul acestora cu întreg organismul, centrul respirator bulbar este integrat în economia acestuia.

Un aspect deosebit îl prezintă particularitatea de realizare a alternanței celor două formațiuni nervoase (centrul inspirator și expirator). Mecanismele implicate sunt numeroase (vezi reglarea respirației), dar majoritatea autorilor atribuie nervilor vagi o importanță deosebită prin legătură pe care o realizează între presoreceptorii alveolari și trunchiul cerebral (reflexul Hering-Breuer).

Chemoreceptorii situați la nivelul zonelor reflexogene sino-carotidiene și endocardoaortice (glomusul carotidian și aortic) pot modifica pe cale reflexă activitatea acestor centri, adaptându-le în funcție de concentrația gazelor respiratorii (O_2 , CO_2) din circulația sistemică. De asemenea excitații pornite de la nivelul extero și interoceptorilor adaptează pe cale reflexă respirația la circumstanțele respective. Din numeroase zone cortico-subcorticale ale axului cerebro-spinal pot porni influxuri către centrul respirator. Se cunosc posibilitățile de influențare voluntară a activității acestor centri, de interesare în cursul emoțiilor, a proceselor intelectuale, etc. Actele fiziologice controlate tot de centrul situat în bulb (degluțiția, voma etc) sunt în-tovărașite de modificări ale activității centrului respirator în-trucât există numeroase legături nervoase între neuronii din formația reticulată.

Centrul cardio-vascular

Deși inima prezintă în structura sa toate elementele anato-mo-funcționale capabile să asigure acesteia o activitate autonomă, totuși integrarea organului respectiv în economia generală a organismului se realizează grație unor structuri nervoase dispuse

de-a lungul întregului ax cerebro-spinal.

La nivelul bulbului se găsesc o serie de mase neuronale dispuse în substanța reticulată care sînt capabile să modifice mai mult sau mai puțin direct, de sine stătător sau sub influența altor centri superiori, atât activitatea inimii cît și a vaselor cu scopul adaptării circulației la situația pe care o cere momentul respectiv de activitate al organismului.

În mare măsură, funcția centrilor cardio-vascolari este subordonată centrilor vegetativi superiori și în special al celor din porțiunea caudală a hipotalamusului, realizîndu-se astfel un mecanism complex de reglare atât a activității inimii și vaselor, dar și a respirației.

În formația reticulată bulbară, deoparte și de alta a liniei mediane, s-au stabilit cîte două zone cu răsunset antagonic asupra elementelor aparatului cardio-vascular: centrul cardioaccelerator și vasoconstrictor, iar pe de altă parte centrul cardiomoderator și vasodilatator.

Trebuie să precizăm de la început că majoritatea influențelor nervoase centrale se exercită asupra aparatului circulator prin veriga medulară care conține cu precădere centri vasomotori.

În porțiunea dorso-laterală a formației reticulate bulbare se află centrii cu activitate tonică (cardioacceleratori și vasoconstrictori). Ei au tendință să descarce continuu impulsuri cu o frecvență de 1-2 c/sec, care prin intermediul coloanei intermediolaterale medulare determină creșterea frecvenței și forței contracțiilor cardiace și de asemenea vasoconstricție mai ales arterio-lară și ca urmare o ridicare a nivelului presiunii arteriale.

În regiunea ventro-medială a complexului vasomotor bulbar se găsește o arie care transmite impulsuri inhibitorii sînt centrii cardio-moderatori și vasodilatatori. Ei scad tonusul musculaturii din pereții vaselor de sînge și în același timp răresc frecvența contracțiilor inimii. Efectul cardiomoderator se realizează prin efect direct al centrului respectiv întrucît el stimulează nucleul dorsal al vagului și prin intermediul fibrelor ce merg de aici se comandă scăderea ritmului cardiac.

Tot în formația reticulată bulbară se găsesc nucleii în care proiectează fibrele baroreceptoare sinusale. Aceștia sînt reprezentați prin nucleul reticulat paramedian (NRP), nucleul gigantocelular, în care ajung impulsuri monosinaptice și nucleul tractu-

sului solitar care sînt activați prin relee polisinaptice. Interesant este faptul că în nucleul paramedian s-au pus în evidență două tipuri de neuroni: unii exercită acțiuni inhibitoare asupra neuronilor cardioexcitatori, iar alții inhibă neuronii cardioinhibitori.

Se pare că atît neuronii din aria pressoare cît și cei din aria depresoare sînt tonic activi. Un flux echilibrat de impulsuri excitatorii de la aria pressoare și inhibitorii de la aria depresoare bombardează continuu neuronii spinali. La animale cu totală deafferentare a mînuvei s-a observat o descărcare continuă în nervul cardiac inferior, de unde concluzia că neuronii spinali posedă un automatism intrinsec modelat în frecvență de influențele centrale.

Centrii cardio-vasculare bulbari își exercită efectele prin intermediul fibrelor parasimpatice bulbare, care împrumută traiectul nervului vag și prin elementele nervoase ale simpaticului toracolumbar. Fibrele parasimpatice conduc impulsuri de la nivelul ariei inhibitoare a centrului cardio-vascular, iar componenta simpaticoadrenergică mediază efectele ariei tonice (laterale) a acestui centru.

Am arătat că centrul cardiovascular bulbar este influențat în activitatea sa de formațiuni nervoase superioare (fig.), dar cele mai deosebite repercursiuni le exercită anumite procese locale și de asemenea informațiile ce vin din diversele zone ale organismului, în particular de la nivelul patului cardio-vascular. O importanță deosebită o joacă concentrația bioxidului de carbon din sîngele care scaldă această zonă.

Mecanismul exact prin care bioxidul de carbon afectează centrii vasomotori nu este încă bine cunoscut. Se știe însă că CO_2 are un efect stimulator direct asupra celulelor neuronale.

Din cele prezentate anterior rezultă că centrii cardio-vasculari bulbo-protuberanțiali constituie de fapt un tot unitar cu rol de veritabil barostat, prevăzut cu tonus și automatism propriu, întreținut de variațiile bioxidului de carbon și a ionilor de hidrogen din sînge. Tonusul acestor centri poate fi modificat prin influxuri venite mai ales de la nivelul zonelor reflexogene sinocarotidiene, endocardio-aortice, venele mari, urechiușe și prin influențe nociceptive, auditive, vizuale, etc. Prin relații intercentrale, anumiți centri organo-vegetativi din formația reticulată mezencefalo-diencefalică, hipotalamus-rinencefal și chiar scoarța cerebrală pot influența atît în sens excitator cît și inhibitor activitatea centrilor cardiovasculari bulbari.

Funcția de centru reflex a punții lui Varolio.

Activitatea de centru reflex a protuberanței înelare are la bază existența unor formațiuni proprii sau omoloage cu cele din bulb și măduvă. Principalii nucleii proprii punții lui Varolio sînt oliva superioară care reprezintă o stație de releu în calea auditivă către corpii geniculați interni și centrii din formația reticulată-

Cu formațiuni oenuşii omoloage la nivelul punții amintim nucleul trigemenului, oculo-motorului extern, facialului și acustico-vestibularului.

Toate aceste formațiuni reprezintă suportul structural al unor centri reflexi care pot fi clasificați așa cum am prezentat de altfel și la nivelul formațiunilor nevraxiale subacente în:

- centri somatici: masticator, de sucțiune, cornean de clipire, auditiv de clipire, auditiv oculogir și maseterin;
- centri vegetativi - lacrimal, salivar superior, respirator, etc.

Reflexul de masticatie asigură actul alimentării în perioada postnatală atîta timp cît scoarța cerebrală este încă slab dezvoltată. Plecîndu-se de la faptul că pisicile decerebrate sînt capabile să mestecă și să înghită alimentele ingerate s-a făcut presupunerea participării unei componente reflexe la actul masticatiei. În adevăr la nivelul punții se găsește centrul reflex masticator care primește excitații de la nivelul receptorilor bucali pe calea fibrelor senzitive ale trigemenului și de asemenea prin intermediul nervului coarda timpanului și glosfaringianului. Comanda se transmite mușchilor masticatori prin intermediul axonilor ce participă la realizarea eferențelor motoare trigeminale, hipoglosului și glosfaringianului.

Centrul masticator ar fi alcătuit din mase neuronale capabile să intre în activitate în mod diferențiat, în funcție de zone reflexogenă stimulată. De altfel, această particularitate este dictată de o strînsă dependență între zona gingivală exercitată și tipul contracției musculare necesar a fi inclusă. În acest context cităm lucrările efectuate pe iepuri decorticați la care se pot distinge mișcări de ronțăire, de masticatie verticală și orizontală în funcție de regiunea stimulată.

Centrul reflex al masticatiei este subordonat formațiunilor

nervoase suprajacente din hipotalamus, sistemul cortical cerebral. De fapt, după maturarea căilor ascendente și descendente din SNC, componenta voluntară în actul masticației câștigă o pondere suficient de importantă pentru acest act.

Strâns legat de procesul masticației este reflexul de sugere. Centrul reflex de sugere face comun cu masa neuronală a centrului masticator, la care ajung influxuri senzitive pe aceleași căi aferente ale arcului reflex al masticației. Ceea ce le deosebește este doar calea efectoare, care în cazul reflexului de sugere este reprezentată prin fibre ale nervului facial.

Centrul reflexului cornean de clipire se confundă cu o parte a nucleului nervului facial. Acest reflex realizează contracția mușchilor orbiculari ai pleoapelor în momentul în care se produce atingerea corneei sau conjunctivei cu un corp străin. Este deci un reflex de apărare a globilor oculari. Impulsuri nervoase generate în urma excitării zonelor reflexogene amintite, urmează calea nervului trigemen. De la centrul reflex, comanda este preluată de nervul facial, având drept rezultat contracția mușchilor pleoapelor și obstruarea fantei palpebrale.

Reflexul palpebral are o importanță deosebită în clinică întrucât este printre ultimile care dispar în cursul anesteziei. Datorită acestui fapt, el este utilizat ca mijloc de apreciere a profunzimii narcozei.

Clipirea poate fi realizată în mod voluntar ca urmare a influxurilor sosite la neuronii pontini de la nivelul nucleului facial cortical.

Reflexul auditiv de clipire este tot un reflex de apărare. Calea aferentă este reprezentată de nervul auditiv care conduce excitația sonoră la nucleii acustici din punte. De la acest nivel excitația ajunge prin intermediul legăturilor realizate la nucleul facialului, iar prin intermediul fibrelor sale motorii influxurile sînt conduse la mușchii palpebrali realizînd actul clipirii.

Reflexul auditiv-oculogir constă în întoarcerea rapidă a globilor oculari în direcția de producere bruscă a unui sunet. Pe calea nervului auditiv, influxurile generate de celulele auditive ajung în punte în nucleii acustici, iar de aici prin relațiile intercentrale cu nucleii nervilor III și VI excitațiile senzitive pun în activitate neuronii motori din aceste zone în vederea comenzilor de contracție a mușchilor globului ocular,

La animalele superioare realizarea reflexului auditiv-oculogir reclame și participarea unor formațiuni nervoase superioare, chiar corticale.

Reflexul maseterin este un reflex miotatic simplu. Atît centrul reflex cît și căile aferente și eferente aparțin nervului trigemen. Este deci un reflex monosinaptic generat de întinderea tendoanelor mușchilor masticatori în momentul coborîrii mandibulei.

Centrul reflexului lacrimal se află situat în punte, în apropierea nucleului facialului. La nivelul acestui centru ajung influxuri nervoase senzitive de la corneea, conjunctivă și mucoasa nazală pe calea filetelor trigemenului. În același timp, centrul lacrimar poate fi pus în activitate și prin influxuri provenite de la hipotalamus și scoarță cerebrală, explicîndu-se astfel apariția lacrimilor din cursul unor stări afective și al durerii.

Din centrul lacrimar, influxuri iau calea fibrelor parasimpatice ce se alătură intermediarului lui Wriesberg, marelui pietros superficial pentru a face sinapsă în ganglionul sfenopalatin. Sferențele post-ganglionare ajung la glanda lacrimară prin intermediul nervului lacrimal.

Centrul salivar superior, situat în protuberanță, comanda secreția glandelor salivare sublinguale și submandibulare. Influxurile efectoare sînt conduse mai întîi pe calea nervului intermediar a lui Wriesberg, nervul coarce timpanului iar apoi sînt transmise neuronilor ganglionari situați în hilul glandei submaxilare și ganglionul sublingual pentru ca în cele din urmă să ajungă la glandele respective.

Ca și centrul salivar bulbar, centrul salivar superior poate fi activat prin mecanisme reflexe condiționate.

Centrii respiratori protuberanțiali

Așa după cum am menționat la capitolul de fiziologie a bulbului rahidian, în puntea lui Varolio s-au diferențiat formațiuni neuronale cu rol în respirație: în partea inferioară centrul apneustic, iar în cea superioară centrul pneumotaxic.

Înregistrîndu-se potențialele la nivelul nervului frenic s-a observat că apneuzisul se caracterizează prin alungirea perioadei de descărcare, o ușoară creștere a frecvenței și o recărcare de noi neuroni. În legătură cu centrul apneustic datele

sînt mult controversate întrucît unii cercetători nu acceptă că respirația apneustică este un fenomen specific respirator. Spasmele inspiratorii ar reprezenta o manifestare a rigidității prin decerebrare întrucît ambele se instalează după secționarea punții.

Centrul pneumotaxic este situat în treimea rostrală a punții mai precis în nucleul parabrachial medial care se găsește situat medial față de pedunculul cerebelos superior. Neuronii din această zonă au o activitate tonică permanentă care prezintă însă o creștere a ritmului de descărcare într-o anumită fază a ciclului respirator. Ca și la nivelul bulbului și în această arie au fost identificați neuroni cu activitate proprie. Unii neuroni descarcă în inspir, alții în timpul expirului și în sfîrșit alții sînt inspiratori-expiratori.

Centrul pneumotaxic, în același sens cu aferențele vagale, are efecte modulatorie, sinergice asupra centrilor bulbari. Atît vagotomia cît și secționarea punții determină rădirea și creșterea amplitudinii respirațiilor. Efectuate împreună cele două manevre determină așa cum am arătat anterior respirații apneustice.

În contextul stabilirii acțiunilor zonelor neuronale din F.R. bulbo-pontină s-a propus următorul model de funcționare a structurilor din trunchiul cerebral cu rol în reglarea respirației.

Modulator — Facilitator — Pace-maker — Oscillator — Integrator			
(centrul	(FR)	(centrul	(centrul
pneumotaxic)		inspirator)	expirator)

Integratorul respirator este reprezentat de structurile ce participă la mișcări coordonate expiratorii și inspiratorii cum ar fi tusea și strănutul.

Fiziologia mezencefalului

Situat între puntea lui Varolio și diencefal, mezencefalul reprezintă segmentul cel mai superior al trunchiului cerebral, la nivelul căruia au loc procese de integrare și coordonare a actelor motorii.

Cele două componente ale sale, pedunculii cerebrali și tuberculii cvadrigemeni sînt formațiuni nervoase cu structură și funcții diferențiate.

Fiziologia tuberculelor cvadrigemeni

Lama cvadrigeminală sau tectum este alcătuită din patru formațiuni hemisferice ce proiemină pe partea dorsală a mezence-

falului. Deosebim doi tuberculi cvadrigemeni superiori (anteriori) și doi inferiori (posteriori) despărțiți între ei prin porțiunea verticală a șanțului cruciform.

Tuberculii cvadrigemeni superiori prezintă legături morfo-funcționale cu calea vizuală. La nivelul lor ajung direct fibre ale căilor optice, ale sensibilității extero și interoceptive, iar indirect prin intermediul tuberculelor cvadrigemeni inferiori de la calea auditivă.

Inregistrările cu ajutorul microelectrozilor au pus în evidență că unitățile celulare din tuberculii cvadrigemeni superiori răspund în primul rând la mișcarea obiectelor relativ lentă.

Dacă se excizează scoarța vizuală se observă răspunsuri și la stimuli optici staționari. În acest caz activarea se realizează numai de către ochiul controlateral în timp ce la organismul intact într-un tubercul cvadrigemen superior ajung influxuri de la ambii ochi.

Se descrie și o repartizare direcțională a neuronilor, deci o proiecție retinotopică.

Astfel, pentru mișcările în sus sînt activați neuroni din regiunea parasagitală a tectumului în timp ce pentru mișcările în jos neuronii din jumătatea laterală. Mișcările orizontale sau oblice sînt înregistrate de partea contralaterală.

Straturile superficiale ale colicului superior sînt activate numai de stimuli vizuali, iar cele profunde de mișcările oculare.

Cea mai mare parte a unităților sînt activate binocular. Retina se proiectează în mod predominant pe cele două treimi inferioare ale tuberculelor cvadrigemeni superiori, iar în treimea superioară ajung stimuli din partea centrală a cîmpului vizual.

Tuberculii cvadrigemeni inferiori primesc colaterale aferente de la calea auditivă centrală și trimit eferențe spre corpul geniculat intern. Prin eferențele ce coboară spre protuberanță, corpii cvadrigemeni inferiori participă la reflexele de apărare și întoarcere a capului în direcția zgomotului.

Neuronii din această formațiune sînt activați atât de tonuri cît și de zgomote. Unii neuroni sînt sensibili numai la intensitatea stimulului. Cei mai mulți neuroni sînt activați prin stimularea controlaterală și inhibați de stimularea homolaterală.

Există de asemenea și o localizare tonotopică a neuronilor în coliculul inferior. În acest sens, în nucleul extern secvența neuronală se realizează de la cei care corespund la frecvențe î.

nalte la cele joase în timp ce în nucleul central secvența este inversată, de la frecvențe joase la cele înalte.

Stimularea electrică a tuberculului cvadrigemen inferior determină o mișcare conjugată a ochilor de partea opusă, o mișcare a urechii controlaterale pupilodilatație și mărirea fantei palpebrale.

Nucleul pretectal este un centru reflex pentru stimuli optici. Fibrele din tractul optic care conduc impulsuri vizuale fac releu în nucleul pretectal pentru reflexele la lumină, iar într-o mică parte în tuberculul cvadrigemen superior pentru reflexele vizuale mai simple, probabil de acomodare. De la fiecare nucleu pretectal pornesc bilateral fibre pretecto-oculomotorii la nucleii Edinger-Westphal care sînt centri preganglionari și de la care pleacă fibre preganglionare, acestea trec prin intermediul nervului oculomotor homolateral la ganglionul ciliar de aceeași parte.

Funcția de centru reflex a pedunculilor cerebrali

Funcția de centru reflex al pedunculilor cerebrali este mult mai complexă. Prin nucleii proprii sau omologi, pedunculii cerebrali intervin în menținerea tonusului muscular, în reglarea mișcărilor în starea de veghe și somn dar și în realizarea unor reflexe mai simple legate de centrii motori din această structură (reflexele pupilare).

Reflexele pupilare sînt în legătură cu intensitatea stimulului luminos și cu depărtarea sursei față de retină.

Reflexul pupilar la lumină sau fotomotor constă în modificarea diametrului pupilei în funcție de intensitatea stimulului luminos. Calea aferentă a acestui reflex este reprezentată mai întîi de retină care recepționează excitantul luminos, transmitîndu-l prin intermediul nervului optic în parte încruciată pînă la corpul geniculat lateral. De la acest nivel, stimulii ajung în nucleul pretectal, sediul centrului reflexului fotomotor din care pleacă fibrele aferente centrale în mare parte încruciate la nivelul comisurii posterioare spre nucleul Edinger-Westphal al nervului oculomotor comun. Mușchii irisului sînt inervați de parasimpatic prin nervii ciliari care vin din perechea a III-a de nervi cranieni și simpatici de la nivelul ganglionului pervical superior.

Reflexul constă în micșorarea diametrului pupilei (mioză) atunci cînd stimulul luminos este prea intens, retina fiind apărată astfel de efectele nocive ale luminii puternice. Din contra

În condițiile unui stimul luminos slab se comandă mărirea diametrului pupilar (midriază). Mioza se realizează prin contracția fibrelor circulare (înervate de parasimpatic), iar midriaza prin contracția mușchilor radiari (înervați de simpatic).

Datorită faptului că fiecare nerv optic se distribuie ambilor nuclei pretectali și implicit fac sinapsă cu ambii nuclei Edinger-Westphal, reflexul fotomotor este consensual. Înțelegem prin aceasta că și atunci când este stimulat numai un ochi, celălalt fiind blocat, se observă mioză la ambele pupile. Astfel, mioza la ochiul stimulat este rezultatul reflexului direct la lumină, iar cea de la ochiul controlateral (nestimulat) este reflexul consensual la lumină.

Reacția pupilară la durere se face printr-un releu medular, de unde prin intermediul tractusului spino-tectal impulsurile ajung la tuberculul cvadrigemen superior. De aici după o probabilă sinapsă parțială în tegumentul mezencefalic, impulsurile sînt conduse la măduva spinării de unde prin releu în ganglionul cervical superior comenzile realizează mecanisme pupiloilatoare adecvate.

Reflexul pupilar de acomodare la distanță apare atunci cînd sursa de lumină se deplasează între anumite limite față de ochi. Este cunoscut faptul că atunci cînd razele luminoase ajung paralele la nivelul globului ocular, ele focalizează la un ochi emetrop la nivelul retinei. Apropierea obiectului de ochi determină o serie de modificări reflexe care au drept rezultat bombarea faței anterioare a cristalinului în vederea formării unei imagini clare pe retină. Dealtfel, cu cît obiectul privit este mai aproape cu atît, bombarea cristalinului și contracția pupilei sînt mai pronunțate.

Unele fibre din tractul optic fac sinapsă direct în nucleul pretectal, la nivelul căruia vin și fibre corticale (occipitale, preoccipitale, frontale).

Modificarea curburii cristalinului în aceste circumstanțe se realizează pe cale reflexă cu punct de plecare retina. Calea aferentă se confundă cu nervul spinal, chiasmă și bandoleta optică și ajung în corpii geniculați laterali, apoi prin radiațiile optice ajung în cortexul occipital care prezintă legături cu centrul reflex din regiunea pretectală. Calea eferentă este comună cu a reflexului fotomotor pînă la iris și fibrele circulare a mușchiului ciliar, astfel se produce relaxarea tensiunii lanti-

lei și mărirea convexității ei. Acomodarea urmează totdeauna convergenței așa încît se susține că impulsurile proprioceptive pleoate din mușchii extrinseci ai globului ocular în cursul convergenței sînt eferente și pentru reflexul de acomodare. De la proprioceptorii respectivi aceste influxuri ajung în nucleul Edinger-Westphall și apoi nucleii pretectali.

Reflexul de acomodare la apropiere este și el consensual la fel ca reflexul fotomotor.

Mișcările conjugate ale globilor oculari pot fi declanșate prin stimularea mai multor formațiuni din sistemul nervos central printre care și mezencefalul.

S-a descris la baza circumvoluției frontale mijlocii un centru al mișcărilor oculare.

Căile oculomotorii converg spre pretectum și spre mezencefal probabil prin regiunea cîmpurilor Forel și zona incertă. În mezencefal calea este localizată în zona paramediană, se încrucișează la nivelul nucleilor oculomotori și trohleari, ajungînd pînă în tegmentul pontin.

Mișcările globilor oculari sînt corelate la mișcările capului și anumite adaptări posturale. Cîmpul ocular frontal are legături cu scaunul cerebral și nucleul oculomotor extern de partea opusă.

În plan vertical, conjugarea mișcărilor globilor oculari sînt realizate de centri situați tot în mezencefal (rostral față de tuberculii ovadrigemeni superiori).

Centrul frontal al mișcărilor globilor oculari este legat în mod deosebit de motilitatea voluntară în timp ce cîmpul occipital cu mișcările reflexe legate de vedere.

Rolul mezencefalului în mișcările stereotipice.

Foarte multe mișcări ale trunchiului și capului (flexia, extensia, rotația și mișcările de învîrtire ale întregului organism) sînt controlate de nucleii din mezencefal și părțile mai inferioare ale regiunii diencefalice.

Mișcările de rotație a capului și ochilor sînt controlate de nucleul interstițial. Acesta se găsește în mezencefal, în apropierea fascicolului longitudinal medial prin intermediul căruia își trimite majoritatea impulsurilor.

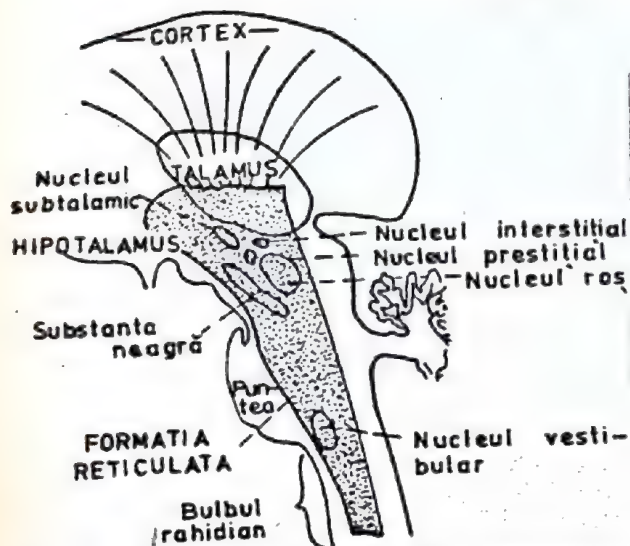


Figura nr.107
Principalii nucleii me-
zencefalici

Mișcarea de rotație a organismului care este mult mai compli-
cată este coordonată de centrul din punte și mezencefal.

Funcția nucleului roșu .

Nucleul roșu este compus din două părți distincte:

- porțiunea magnocelulară;
- porțiunea parvocelulară.

Nucleul magnocelular primește impulsuri atât de la nucleul caudat și de la putamen, cât și de la nucleul comisural și presti-
tial. Influxurile generate în această regiune mezencefalică sunt
conduse la măduva spinării pe calea unor colaterale ale fasciculu-
lui rubrospinal ce intră în formația reticulată. Stimularea nucle-
ului magnocelular determină extensia capului și trunchiului ce in-
tră în formația reticulată. Stimularea nucleului magnocelular deter-
mină extensia capului și trunchiului. Neuronii din nucleul parvo-
celular sunt excitați de impulsuri ce vin de la cerebel pe calea fas-
ciculului cerebello-rubric. Ei își manifestă acțiunea prin interme-
diul formației reticulate a trunchiului cerebral intervenind ast-
fel în reglarea mișcărilor așa cum vom vedea în capitolul de fizi-
ologie a cerebelului.

Funcția substanței negre

Deși sîntem încă departe în elucidarea funcției acestei for-
mațiuni se cunoaște faptul că substanța neagră primește numeroase
fibre de la nucleul caudat și putamen, iar de la substanța reticu-
lată scurte colaterale. Distrugerea substanței negre este urmată de
imposibilitatea aproape totală de control al mișcărilor prin sis-

temul gama. Deci se presupune că această formațiune deține rolul principal în reglarea sistemului gama-eferent.

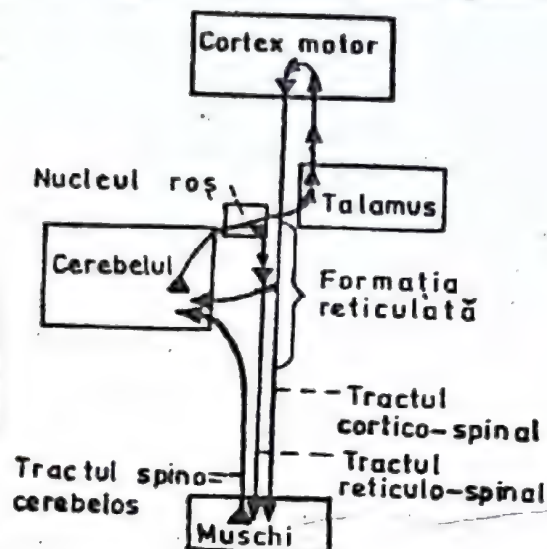


Figura nr.108
Căile implicate în controlul mișcărilor voluntare.

În momentul contracției musculare se produce activarea substanței negre probabil prin intermediul ganglionilor bazali. Astfel stimulată, substanța neagră activează sistemul eferent gama și în același timp, sau chiar înainte, neuronii motori alfa. Prin acest mecanism se realizează un fond de tonus muscular, facilitând determinarea poziției unei părți din corp față de altă parte sau funcțiile motorii discrete ale mâinilor și picioarelor.

În afară de reflexele mai sus discutate, encefalul este sediul majorității reflexelor statice și statokinetice.

Reflexele statice sînt implicate în menținerea poziției normale și echilibrul organismului. Se deosebesc două tipuri de reflexe statice.

- reflexe de postură care au rol în repartiția adecvată a tonusului muscular;
- reflexele de redresare, care dau posibilitatea organismului să-și revină poziția normală în spațiu, dintr-una neobișnuită.

Reflexele de postură îmbracă aspecte deosebite în funcție de antrenarea unui număr mai mare sau mai mic de efectori. Se deosebesc astfel reflexe de postură locale, segmentare, intersegmentare și generale.

Reflexele de postură locale se manifestă sub forma reacției de magnet și reacției de susținere. Reacția de magnet este declanșată prin stimularea, exteroreceptorilor labei animalului și constă în extensia membrului respectiv dînd impresia că laba excitată s-ar lipsi de instrumentul excitant urmîndu-l. Concomitent cu această mișcare se produce și contracția mușchilor gîtului și

spatelui.

Reacția de susținere se caracterizează prin contracția mușchilor extensori ai membrelor atunci când animalul stă în picioare. Reflexul este declanșat prin excitarea proprioceptorilor în momentul ridicării în picioare și se însoțește de contracția tuturor mușchilor membrelor și ai spatelui. Concomitent se contractă deci și mușchii antagoniști care acționează sinergic, producându-se fixarea statică a labei. În mecanismul reacției de susținere un rol deosebit îl dețin reflexele miotatice.

Atât reacția de magnet cît și reacția de susținere se pun mai bine în evidență pe preparate decerebrate.

Reflexele de postură segmentară sînt reprezentate prin reflexul de extensie încrucișată. Astfel, dacă se provoacă la unul din membre un reflex de flexie (de apărare) prin excitare dureroasă se observă contracția tot reflexă a mușchilor de la nivelul membrului de partea opusă în vederea realizării unei susțineri cît mai bune.

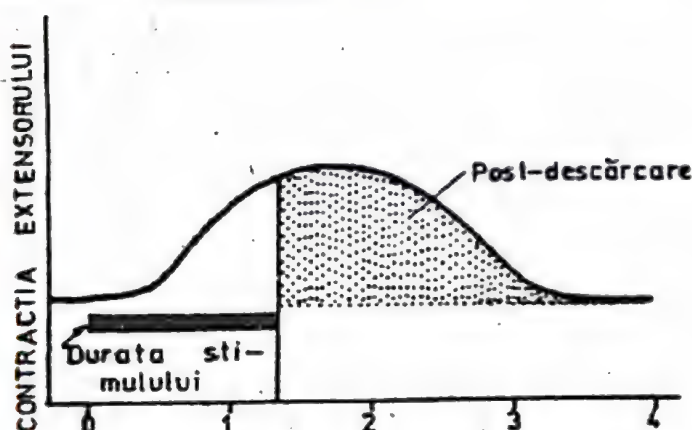


Figura nr. 109
Miograma reflexului
de extensie încrucișată.

Apariția contracției mușchilor extensori la nivelul membrului heterolateral este decalată în timp cu 0,2-0,5 secunde și este rezultatul unor postdescărcări o perioadă mai mare de timp pentru reflexul de extensie decît pentru cel de flexie. Este aproape sigur că aceste postdescărcări prelungite rezultă din circuitele reverberante ale neuronilor intercalari.

În cadrul reflexului de extensie încrucișată se distinge principiul "poziției finale". Stimulul generat prin excitarea nociceptivă este condus pe aceleași traiecte pentru reflexul de flexie, determinînd și "poziția finală de extensie" de partea opusă a corpului. Această poziție finală este diferită pentru fiecare nerv senzitiv stimulat.

Reflexele de postură intersegmentare se pot pune în evidență pe un animal suspendat, ținut de cap și coadă. În aceste condiții coloana vertebrală desorbe o curbura cu concavitatea superior. Dacă se atinge ușor una sau ambele labe posterioare se obține reacția de sprijin, iar coloana vertebrală nu numai că se redresează, ci se curbează în sens opus și se însoțește de întinderea gâtului.

Reflexele Generale de postură

Este cunoscut faptul că tonusul întregii musculaturii scheletice este continuu adaptat poziției pe care o are organismul și în mod particular a capului. Schimbarea poziției capului în spațiu antrenează reflexe de postură cu punct de plecare aparatul vestibular, iar modificarea poziției capului față de corp prin excitația proprioreceptorilor din musculatura cervicală induce reflexe tonice cervicale. Flectarea ventrală a capului determină scăderea tonusului mușchilor extensori de la nivelul membrilor anteriori, în timp ridicarea capului are efect opus.

Un aspect particular al reflexelor generale de postură îl îmbracă reflexele tonice labirinto-oculare și cervico-oculare. O anumită poziție în spațiu a capului este acompaniată de o poziție adecvată a globilor oculari.

Reflexele de redresare

Reducerea organismului în poziția de echilibru, din orice altă poziție, se realizează prin reflexe de redresare. Reflexele de redresare se pot clasifica în:

- reflexe labirintice;
- reflexe ale corpului asupra capului;
- reflexe ale corpului asupra corpului;
- reflexe de redresare a gâtului;
- reflexe de redresare optice.

Reflexele de redresare labirintice își au centrul în nucleul roșu și porțiunea adiacentă a substației reticulare mezencefalice. Ele se pun în evidență pe animale talamice. Dacă spre exemplu un astfel de iepure este susținut de bazin cu capul în jos, vom observa după scurt timp reluarea poziției normale în spațiu a capului (cu botul înainte) prin contracția musculare reflexe de redresare a capului.

Dacă unui animal talamic i se practică și labirintectomia bilaterală și se așează în decubitus lateral, după scurt timp ca-

pul la poziția normală în spațiu, cu botul înainte. Reacția de redresare este rezultatul excitării asimetrice a suprafeței corpului iar centrul reflex este situat în vecinătatea nucleului roșu.

Țot prin excitarea inegală a diferitelor părți ale celor două părți ale suprafeței corporale se produc reacții de redresare ale corpului. Redresarea reflexă a gâtului este indusă atunci cînd capul are poziții anormale față de trunchi. Spre exemplu torsionarea declanșează un reflex care redresează întîi segmentul anterior al corpului și apoi pe cel posterior.

Reflexele de redresare optice își au centrul în substanța reticulată aîn apropierea nucleului roșu, și cu o bogată participare a cortexului cerebral. Acest tip de reflexe se pun ușor în evidență la animale delabirintate. Plasarea lor în diverse poziții este urmată de revenire la poziția normală dacă animalul are ochii deschiși. Dacă însă se obstruiază globii oculari atunci redresarea devine imposibilă.

În afara acestor reflexe de redresare, cu participare largă a mezencefalului, mai există unele cu centrul predominant corticali. Se descriu astfel reacțiile de punere în poziție plantară, corectarea pozițiilor anormale și reflexul de atingere a lui Munck.

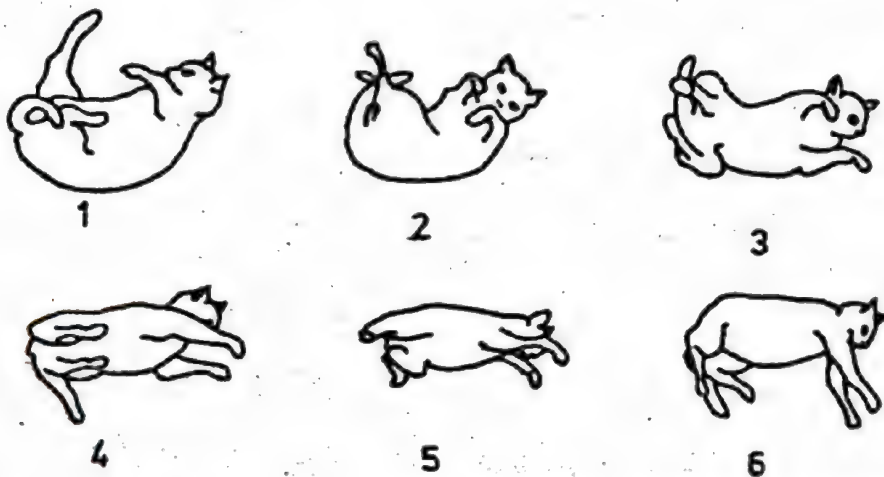


Figura nr.110 Reflexe de redresare în timpul căderii libere la pisica normală.
1. cădere liberă; 2. în primul timp al căderii, capul se rotește, membrele anterioare sînt flectate, iar cele posterioare întinse; 3, 4 și 5 continuă rotirea corpului, extensia gradată a membrilor anterioare, cele posterioare fiind mai apropiate de axul de rotire; 6. întoarcere totală.

Reflexele statokinetice adaptează tonusul musculaturii în timpul deplasării organismului sau numai a schimbării poziției diferitelor segmente corporale în vederea asigurării poziției normale.

Aceste reflexe sînt declanșate de impulsuri ce pornesc de la nivelul aparatului vestibular, proprio și exteroceptori și de la nivelul retinei. Căile eferente diferă de la un reflex la altul, și ele pun în stare de contracție mușchii sau grupele musculare tributare nervilor conectați funcțional cu diverșii centri reflexi din trunchiul cerebral și în special din mezencefal.

Reflexele labirintokinetice sînt declanșate prin excitarea otolitelor din utriculă și saculă. Centrul acestor reflexe se găsește în nucleul roșu, iar căile eferente se îndreaptă către mușchii gîtului, membrilor și din șanțurile vertebrale.

Astfel de reflexe apar atunci cînd ne aflăm într-un vehicul care accelerează sau frînează. În mișcările de progresiune apar de asemenea reflexe statokinetice și ele sînt dependente în special de viteza de progresiune. Rotația generează de asemenea reflexe statokinetice.

Reacția de pregătire la săritură se asociază reflexelor statokinetice întrucît reprezintă o formă particulară a reflexelor labirintice de progresiune care pune membrele într-o poziție ce declanșează reacția de sprijin de îndată ce ele ating solul.

Privire de ansamblu asupra rolului trunchiului cerebral în activitatea motorie a organismului.

Noțiunea de trunchi cerebral, am precizat deja că, din punct de vedere anatomic include toate structurile nervos centrale situate deasupra măduvei spinării pînă la diencefal cu excepția cerebelului. Unii anatomici includ și o parte din diencefal și din ganglionii bazali. Din punct de vedere a funcției motorii, diencefalul și ganglionii bazali sînt însă mai intim legați de activitatea cortexului cerebral.

Se consideră că trunchiul cerebral reprezintă substratul energiilor motorii grosiere, care la rîndul său este controlat de centrii superiori în timpul activității motorii. Că așa se prezintă faptele ne putem da seama atunci cînd decuplăm centri superiori de trunchiul cerebral și deci aceștia nu-și mai pot realiza controlul. În aceste condiții activitatea motorie grosieră se declanșează și se manifestă în condiții bizare (rigiditatea de de-

rebrare).

Așa după cum am văzut funcția motoare a trunchiului cerebral se caracterizează în primul rând prin controlul tonusului muscular și al posturii. Dar trunchiul cerebral este important de asemenea în multe reacții de realizare a echilibrului, inclusiv reflexele de orientare și redresare.

Pentru studiul fiziologiei trunchiului cerebral se folosesc de obicei animale decerebrate sau decorticate. Ceea ce caracterizează astfel de preparate este faptul că ele prezintă un oarecare grad de rigiditate.

Rigiditatea

Date devenite clasice privind implicațiile trunchiului cerebral în fenomenul de rigiditate au fost precizate de Scherrington. În mod obișnuit se secționează trunchiul cerebral la nivelul mezencefalului între tuberculii cvadrigemeni superiori și inferiori.

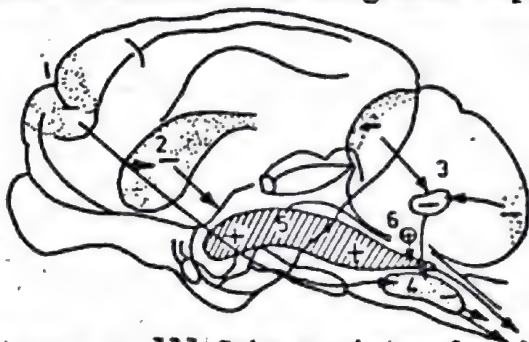


Figura nr. 111 Schema sistemelor inhibitorii (-) și facilitatorii (+) din creierul de pisică privind rigiditatea. Sistemul inhibitor este format din: 1. calea cortico-bulbo-reticulată cu originea în cortexul pericruciat; 2. calea caudato-spinală (probabil caudato-reticulo-spinală); 3. calea cerebello-reticulară care are originea în lobul anterior și paramedian și cu legături cu nucleii fastigii; 4. calea reticulo-spinală. Sistemul facilitator este reprezentat prin calea reticulo-spinală (5) și vestibulo-spinală (6) - (După Lindsley și colab.)

Ca urmare a acestei secțiuni cerebelul rămâne atașat trunchiului cerebral în timp ce porțiunea rostrală a mezencefalului, diencefalul și cortexul cerebral sînt decuplate. După trecerea șooului operator, oarece caracterizează tabloul motor al unor astfel de preparate este hipertonia marcată a mușchilor extensori cu creșterea particulară a tonusului mușchilor antigravitaționali. Astfel mușchii extensori ai membrelor prezintă rigiditate, regiunea posterioară este rigidă și întinsă iar capul este ușor dat pe spate.

Rigiditatea de decerebrare este rezultatul eliberării centrilor din trunchiul cerebral de sub controlul formațiunilor superioare, situate deasupra nivelului de secțiune. Pentru a înțelege acest fenomen trebuie analizată situația în care animalul este normal. Este știut faptul că la nivelul trunchiului cerebral se găsește formația reticulată care se află în continuarea unei structuri analoage din măduva spinării și care se prelungește și la nivelul diencefalului.

Așa cum se va vedea la capitolul respectiv, formația reticulată este formată dintr-un conglomerat difuz de celule și fibre nervoase de diferite tipuri. Din punct de vedere al implicațiilor în funcția motoare, formația reticulată poate fi împărțită în două compartimente: sistemul reticular facilitator și inhibitor. Sistemul reticulat facilitator are ponderea cea mai mare și primește impulsuri atât de la nivelul căilor ascendente (senzitive) cât și de la nucleii vestibulari. De la nivelul acestor două teritorii, impulsuri excitatorii tonice ajung la nivelul sistemului reticular facilitator avînd tendința să-i imprime un nivel ridicat de activitate, însă influențe descendente corticale și cerebeloase moderează această stare de hiperactivitate. Astfel, în absența controlului structurilor superioare, sistemul reticulat facilitator, este eliberat avînd drept rezultat o dezlănțuire a descărcărilor activatoare asupra centrilor motori medulari. Influxurile ajung la măduva spinării în special pe calea fasciculelor reticulo-spinal și vestibulo-spinal. Rezultatul acestor influențe se manifestă prin contracția musculaturii extensoare și mai rar și asupra unor flexori. De obicei efectul este dublu: de stimulare a centrilor reflexelor extensoare și inhibiție a flexorilor.

Așa cum am arătat trunchiul cerebral deține un rol principal în controlul posturii. În aceste condiții este de așteptat ca participarea extensorilor să fie pronunțată, deoarece importanța cea mai mare în postură o au mușchii extensori, antigravitaționali a căror tonus este crescut.

Vom vedea că sistemul reticular facilitator este controlat (inhibat) de către cortexul motor, ganglionii bazali și cerebel, iar sistemul inhibitor este pus în activitate tot de aceste formațiuni. Fără aceste influențe din partea centrilor superiori, formația reticulată inhibitoare ar fi incapabilă să-și exercite influențele sale asupra reflexelor spinale. Efectul sistemului reti-

oulat inhibitor asupra reflexelor spinale se manifestă în dublu sens: inhibiția centrilor extensorilor și facilitarea flexorilor. Putem să tragem astfel concluzia că hipertonia extensorilor din cadrul rigidității de decerebrare se datorește:

1. descătușării structurilor din trunchiul cerebral care generează hipertonia extensorilor (sistemul reticular facilitator);

2. pierderea influenței inhibitoare a trunchiului cerebral (sistemul reticulat inhibitor) asupra tonusului extensorilor. Ambele fenomene sînt rezultatul scăpării de sub controlul centrilor motori superiori ca rezultat a decuplării funcționale realizate prin secționarea trunchiului cerebral.

Aceste constatări pot fi mai bine puse în evidență prin excitarea electrică a celor două sisteme reticulare la pisica decerebrată. Stimularea formației reticulare facilitatoare crește sensibilitatea de întindere și rigiditatea mușchilor extensori. Pe de altă parte excitarea sistemului reticulat inhibitor cu stimuli electrici de intensitate mică determină o reducere marcată a tonusului extensorilor, avînd drept consecință dispariția rigidității.

Rigiditatea obținută prin secționarea intercoliculară (de tip Sherringtonian) este de o rigiditate de tip gama. Acțiunea trunchiului cerebral se exercită mai ales pe motoneuronii gama. Acest fapt este demonstrat și de faptul că în condițiile deafrentării (secționarea rădăcinilor dorsale) din regiunea lombosacrată a măduvei spinării la pisica decerebrată este urmată de dispariția rigidității la nivelul trenului posterior. În rigiditatea de tip Sherrington, alături de trunchiul cerebral rămîne intact și cerebelul, determinînd tipul caracteristic de rigiditate. Am văzut că în urma secționării rădăcinilor posterioare a nervilor lombo-sacrați se produce dispariția gama rigidității. Dacă în aceste condiții se practică ablația lobului anterior al cerebelului reapare rigiditatea extensorilor. În aceste circumstanțe apare însă rigiditatea de tip alfa (este o rigiditate scheletomotorie) întrucît rigiditatea gama nu mai este posibilă ca urmare a secționii rădăcinilor dorsale. Dealtfel, ablația lobului anterior, al cerebelului produce pe de o parte depresia activității neuronilor gama și crește activitatea celor de tip alfa.

Intervenția formațiunilor nervoase de la nivelul trunchiului cerebral în reacțiile motoare posturale și de orientare a organismului în spațiu pot fi studiate și prin observații făcute



pe animale de experiență cu secțiuni ale neuraxului pînă la nivelul măduvei spinării.

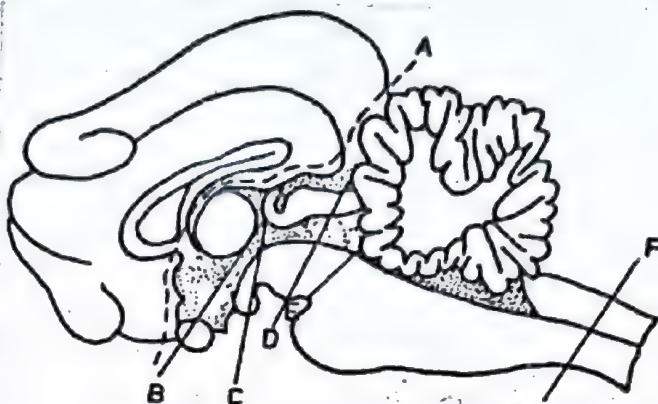


Figura nr. 112 Reprezentarea schematică a nivelului de secțiune pentru realizarea diferitelor tipuri de rigiditate.

- A - decorticare;
- B - preparat hipotalamic;
- C - preparat mezencefalic;
- D - decerebrare de tip Sherrington;
- E - preparat bulbo-spinal ;
- F - preparat spinal.

Decerebrarea joasă se realizează printr-o secțiune între punta și mezencefal (animal bulbospinal). În acest caz apare o marcată rigiditate a extensorilor.

Rigiditatea poate fi atribuită sistemului vestibulospinal întrucît distrugerea bilaterală a nucleilor lui Deiters înlătură rigiditatea animalului bulbospinal.

Animalul bulbospinal nu este capabil să se plimbe sau să alerge, dar el poate sta o lungă perioadă de timp în poziția în picioare. De asemenea, la astfel de animale sînt abolite și reflexele de redresare.

Decerebrarea de tip Sherrington a fost prezentată pe larg în rîndurile precedente.

Performanțele motorii ale acestor animale diferă foarte puțin de cele ale preparatului bulbospinal. Totuși conservarea releeilor reticulospinale în acest caz conferă rigidității cauze ce pot fi explicate atît prin influxuri venite pe căile spinale cît și vestibulospinale așa cum am văzut oă se întîmplă la animalele cu decerebrare joasă. Și aceste animale sînt lipsite de posibilități locomotorii. Uneori înă prezintă reacții de redresare, alteori nu sînt capabile să revină în poziție normală așa cum se întîmplă cu preparatele mezencefalice sau decorticate.

Decerebrarea înaltă (preparate mezencefalice)

Secțiunea exluue, în acest caz, hipotalamusul, dar lasă intact trunchiul cerebral. Animalul supraviețuiește și după aproximativ două săptămâni de la operație poate să-și ridice corpul și capul. Dacă secțiunea trece deasupra punctului de emergență a nervului oculomotor comun animalul poate să se ridice singur să se plimbe sau chiar să fugă. Uneori are capacitatea să ocolească obstacole sau să treacă cu nesiguranță pe lângă porțiuni cu neregularități în podea.

Si preparatele mezencefalice prezintă rigiditatea extensorilor dar spre deosebire de animalul cu secțiuni joase, aceasta are tendință să dispară în timpul activităților fazice (mers, fugă.etc.) ale animalului.

Rigiditatea apare mai evident când animalul este așezat pe regiunea posterioară.

Preparate hipotalamice se obțin printr-o secțiune care păstrează intactă porțiunea caudală a hipotalamusului și toate structurile subjacente.

Aceste animale pot sta în picioare și pot efectua mișcări destul de complexe (spre exemplu poziția de apărare). De asemenea își mișcă coada, mîrîie și încearcă să muște sau să lovească cu laba. Aceste reacții pot fi provocate prin atingerea labei sau lovirea animalului în regiunea posterioară.

În timpul acceselor de furie pisica are modificări respiratorii și semne de descărcare simpatică generalizată (piloerecție, retracția membranei nictitante, midriază și tahicardie).

Animalele hipotalamice supraviețuiesc deoarece controlul hipotalamic al glandelor endocrine se păstrează, de asemenea și balanța hidrică și procesele de termoreglare sînt conservate.

Aceste animale nu prezintă rigiditate continuu și au păstrat reacțiile de redresare.

Animale decorticate. Funcțiile motorii ale acestor animale (carnivore) pot fi studiate după câteva ore de la operație. Aceste animale supraviețuiesc mult timp întrucît toate funcțiile vegetative se desfășoară în bune condițiuni.

Animalele decorticate prezintă toate reacțiile de redresare cu excepția acelor care se desfășoară cu participare vizuală. Ele au nu numai posibilitatea de a sta în picioare, să meargă sau să alerge, ci chiar de a se căța.

Pisicile decorticate prezintă de asemenea rigiditatea extensorilor dar mult mai discretă decât la preparatele anterioare.

FIZIOLOGIA DIENCEFALULUI

Diencefalul derivă din cea de a doua veziculă cerebrală și se găsește situat între mezencefal și emisferele cerebrale, cuprinzând toate elementele situate în jurul ventricolului III.

Diencefalul este alcătuit din mai multe formațiuni: epitalamus, talamus, subtalamus și hipotalamus.

Fiziologia epitalamusului

Epitalamusul este format dintr-o parte a comisurii posterioare, glanda pineală, partea ependimară a pânzei coroide a ventricolului III habenula cu comisurile ei și striile medulare talamice.

Studii cu microelectrozi au pus în evidență în nucleii comisurii posterioare neuroni care răspund la stimuli optici în timpul mișcării obiectului. La acești nuclei converg stimuli de la ambii ochi, dar diversele grupe neuronale răspund la stimuli pentru o anumită direcție de mișcare. Fiziologia glandei epifize a fost tratată la capitolul glande endocrine.

Fiziologia talamusului

Talamusul este o formațiune diencefalică cu rol deosebit în fiziologia sistemului senzitivo-senzorială. Dacă la vertebratele inferioare nucleii talamici reprezintă formațiunile nervoase înzestrate cu capacități maxime de integrare a mesajelor senzitive dezvoltarea scoarței cerebrale la organismele superioare a transformat talamusul într-o stație de releu capabilă să proiecteze în anumite zone corticale influxurile ajunse de la periferie.

Menționăm încă de la început că, la nivelul talamusului fac sinapsă obligatoriu toate căile senzitivo-senzoriale cu excepția celei olfactive.

Oricare ar fi criteriile morfologice de clasificare a diferiților nuclei talamici, din punct de vedere fiziologic talamusul trebuie interpretat în funcție de conexiunile pe care le contractă.

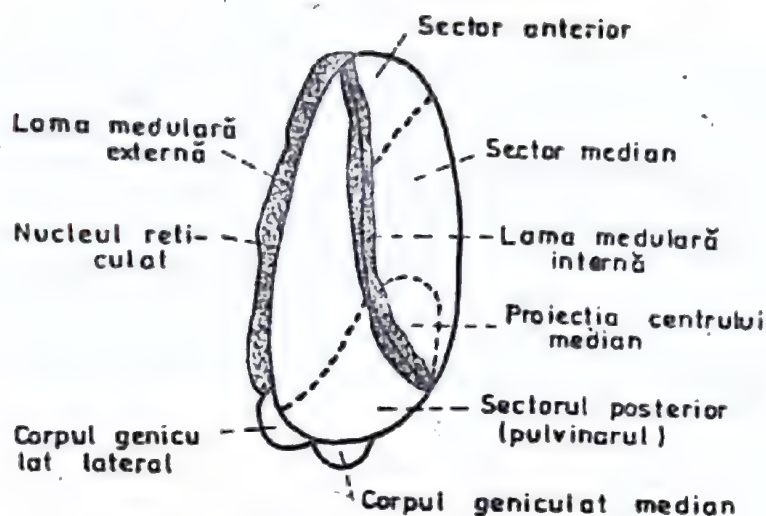


Figura nr. 113- Organizarea proiecțiilor talamusului.

În aprofundarea funcțiilor diverselor nuclee talamice s-au folosit atât metode morfologice, cum ar fi urmărirea fenomenului de degenerescență descendentă ca urmare a secționării atât a căilor aferente dar și metode fiziologice, de stimulare prin injectare de stricnină sau urmărirea potențialelor evocate ca urmare a excitării unor structuri ce fac parte din diferitele sisteme senzitivo-senzoriale.

Ca urmare a acestor studii se deosebesc în talamus următoarele categorii funcționale de nuclee:

- nuclee de releu;
- nuclee de asociație;
- nuclee de proiecție difuză.

Funcția nucleilor de releu. Acești nuclee sînt intercalați pe căile sistemelor senzitivo-senzoriale și de aceea sînt cunoscuți sub numele de nuclee de proiecție primară sau extrinseci. Înțelegem cu ușurință că influxurile ajunse la acest nivel provin în cea mai mare parte de la periferia organismului și se proiectează în arii corticale specifice. Din acest punct de vedere deosebim nucleele talamusului somestezic și nucleele talamice senzoriale.

Rolul acestor nuclee în sistemul senzorial a fost scos în evidență la început prin îndepărtarea scoarței cerebrale homolaterale (hemidecorticare). Alături de alte fenomene, animalele respective prezentau postoperator o hemianestezie controlaterală totală. După

citeva zile, în timp ce sensibilitatea proprioceptivă rămânea compromisă definitiv cea dureroasă respărea, apoi și cea tactilă dar fără a se putea realiza o discriminare a localizării. Sensibilitatea viscerălă este puțin afectată în aceste circumstanțe. Efecte asemănătoare au fost descrise și pe bolnavi care au suferit o hemidecorticare chirurgicală.

Distrugerea locală a unor nucleii talamici este urmată de asemenea de tulburări de sensibilitate.

Introducerea de strionină în nucleii talamici cu ajutorul tehnicilor de stereotaxie provoacă o hiperestezie bilaterală, mai pronunțată de partea opusă injectării. Alături de evidențierea faptului că nucleii talamici au rol în acest tip de sensibilitate, observațiile respective atrag atenția asupra aspectului bilateral al traiectului căilor spinotalamice.

Studiile electrofiziologice, de culegere a potențialelor evocate din diversele regiuni ale nucleilor talamici ca urmare a stimulării periferice au adus date prețioase potrivit cărora s-a precizat participarea talamusului în activitatea diverselor sisteme senzitivo-senzoriale.

Principalii nucleii de releu somestezic sînt: nucleul ventral postero-lateral și nucleul ventral posteromedian. Acești nucleii proiectează în circumvoluția postcentrală (parietală ascendentă). Este interesant faptul că nucleul talamic care proiectează pe o anumită arie corticală, la rîndul său primește proiecții cortico-talamice de la aceeași arie sau de la arii învecinate, stabilindu-se astfel posibilități de interacțiune talamo-corticală.

Din punct de vedere al activității electrice spontane este necesar să precizăm că talamusul izolat de toate conexiunile lui corticale și striate prezintă o electretalamograma cu fusuri analoge celor corticale (unde cu frecvență de 8-12 c/s). De aici s-a tras concluzia că fusurile electroencefalografice ar avea origine talamică.

În cursul intervențiilor neurochirurgicale la om s-a înregistrat în talamus activitate bioelectrică spontană atât în stare de trezire cît și în marcoză cu pentotal. Talamograma prezintă un traseu foarte apropiat de cel obținut prin înregistrările electroencefalografice derivate în regiunile parietale și occipitale (10 c/s).

Tot prin intermediul studiilor cu microelectrozi s-a descris o organizare somatotopică în nucleul ventral posterior. Proiecția feței și capului este cea mai medială la nivelul nucleului aruat

în timp ce membrul inferior cel mai lateral, iar restul organismului în tot nucleul. Porțiunea dorsală de la occiput pînă la coadă se proiectează în partea superioară a complexului ventro-bazal. Toate proiecțiile talamice sînt contralaterale, cu excepția impulsurilor venite din regiunile peri și intrabucale.

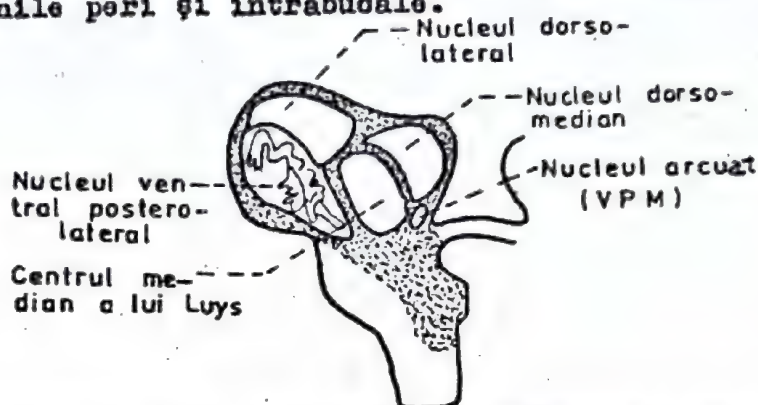


Figura nr. 114. Reprezentarea schematică a suprafeței corporale la nivelul nucleului talamic ventral postero-lateral. Punctat - sistemul talamic cu proiecție difuză.

Influxurile nervoase tactile ajung la neuronii nucleului ventro-bazal, fapt dovedit și prin creșterea frecvenței de descărcare a neuronilor receptivi. În nucleul central posterior ajung stimuli de la limbă. Unii neuroni sînt activați atât de stimuli reci cît și tactili. Tot în acest nucleu se proiectează și influențe senzitive vegetative.

Fiziologia nucleilor talamici senzoriali.

În această categorie sînt incluși nucleii în care fac sinapsă căile senzoriale. Sînt reprezentați prin corpii geniculați lateral și median (metotalamusul) și nucleul arcuat. Așa după cum s-a specificat anterior, calea olfactivă nu are al treilea neuron, îndreptîndu-se de la nivelul bulbilor olfactivi (al doilea neuron) către scoarța cerebrală temporală. Totuși olfacția are legături și cu talamusul întrucît hipocampusul proiectează pe calea unui traiect complicat în nucleul talamic anterior. În acest mod talamusul este interesat indirect de influxuri ale sensibilității olfactive, participînd la generarea anumitor reflexe mai ales vegetative.

Corpul geniculat lateral este sediul neuronului diencefalo-cortical al căii optice. Frecvența de descărcare a neuronilor din corpul geniculat lateral este în funcție de intensitatea stimulării luminoase. Unii neuroni sînt activați de stimularea unui ochi, iar alții de stimularea celui opus. Cea mai mare parte din neuro-

ni corpului geniculat lateral reacționează la lumina difuză. Neuronii corpului genicular lateral primesc impulsuri și de la nivelul ariei vizuale a scoarței cerebrale. Cîmpurile receptive ale celulelor corpului geniculat lateral, fiind organizate în două regiuni antagoniste concentrice.

S-a descris o specializare și la nivelul neuronilor corpului geniculat lateral. Astfel, unii neuroni sînt capabili să înregistreze variabile spațiale, alții sînt în legătură cu vederea colorată, iar alții reacționează la ambele variabile. Unele celule au legături atît cu celulele cu conuri cît și cu bastonașe, iar altele au legături numai cu celulele cu conuri. În cursul mișcărilor obiectelor se înregistrează, în corpii geniculați laterali, potențiale electrice importante la fiecare sacadă a nistagmusului.

Corpul geniculat medial reprezintă formațiunea unde are loc sinapsa între axonul celui de al doilea neuron și al treilea neuron al căii acustice. Cu ajutorul metodelor electrofiziologice s-au înregistrat răspunsuri evocate la stimuli auditivi. Deși sînt activate unități atît în corpul geniculat homolateral cît și controlateral se pare că există o predominanță pentru urechea contralaterală. Unele celule sînt stimulate binaural. Dintre acestea unele sînt excitate inițial, altele sînt inhibitate inițial și în sfîrșit există unități care nu sînt afectate de stimuli.

S-a văzut deja că stimuli gustativi ajung alături de stimuli tactili linguali la nivelul nucleului arcuat unde se găsește al treilea neuron al căii gustative, de asemenea că influxurile olfactive sînt lipsite de releu talamic.

La nivelul talamusului se găsesc neuroni de releu nesenzoriali. Aceștia sînt în legătură cu circuitele cortico-ponte-cerebelo-corticale și cortico-striate-talamo-corticale.

Fiziologia nucleilor talamici de asociație

Nucleii talamici de asociație mai sînt cunoscuți și sub numele de nucleii intrinseci sau de proiecție secundară întrucît pe de o parte ei sînt activați de influxuri ce vin prin colaterale ale căilor specifice (senzitive-senzoriale), iar pe de altă parte pentru că ei proiectează în ariile corticale asociative. Din acest grup fac parte nucleii dorso-median, dorso-lateral, postero-lateral, pulvinar și corpul lui Luys care intră în constituția subtalamusului.

Nucleul dorso-median primește influențe de la centrul vegetativ hipotalamic și le proiectează în cortexul prefrontal. Faptul că la acest nivel ajung impulsuri și din ariile corticale: motorii, senzitive, vizuale și auditive face din rețeaua hipotalamo-talamo-prefrontal unul din elementele de care depinde imaginea pe care noi ne-o formăm despre organismul nostru.

Alături de cortexul prefrontal, nucleul dorsomedian intervine în realizarea proceselor mentale necesare prevederii și alegerii actelor musculare intenționale.

Distrugerea nucleului dorso-median este urmată de pierderea în anumite limite a atenției, de diminuarea capacității de învățare a unor procese noi, chiar de alterarea posibilităților de executare a unor acte învățate și în același timp se schimbă chiar comportamentul emoțional. De asemenea se produc perturbări ale motilității.

Nucleii dorso-laterali și postero-laterali sunt implicați în controlul mișcărilor asociative învățate, fiind intercalați pe calea cerebelo-talamo-corticală (parietală).

La nivelul nucleului pulvinar ajung influențe somestezice, vizuale și auditive.

Aferențele vizuale, auditive și somatice converg asupra aceluiași agregat la nivelul nucleului pulvinar. Există interacțiuni depresive între aferențele vizuale și auditive pe de o parte și cele somatice pe de altă parte.

Deși nucleul centromedian este încadrat din punct de vedere anatomic în sistemul reticular, el trebuie privit din punct de vedere funcțional ca un nucleu talamic asociativ. Această orientare a fost făcută ca urmare a studiilor electrofiziologice. Astfel, în nucleul centromedian s-au înregistrat potențiale evocate la stimuli somestezici, vizuali și auditivi. Faptul că neuronii acestei formațiuni fac parte din talamusul asociativ este probat de următoarele constatări: potențialele evocate au latență lungă (multisinaptice), absența unei somatotropii, aceste potențiale apar ca urmare a stimulării unor teritorii foarte îndepărtate unele de altele. Astfel că stimuli care vin din părți diferite ale corpului converg asupra unui neuron.

Stimulii periferici ajung la nivelul centrului median prin colaterale ale căilor specifice, dar care se desprind încă înainte de a ajunge la nucleii talamici specifici.

Activarea centrului median poate realiza răspunsuri de recrutare în nucleii talamici laterali, motiv pentru care se atribuie

formațiunii respective rolul de integrator în relațiile intertalamice.

Injectarea de penicilină (factor convulsivant) în nucleii talamici al liniei mediane, produce descărcări de unde convulsive bilaterale și sincronice, cu predominanță în scoarța cerebrală frontală. Propagarea influxurilor respective se realizează pe căi ne-specifice conducătoare ale răspunsurilor de recrutare.

Nucleii talamici cu proiecție corticală difuză

În acest grup sînt reușiți nucleii liniei mediane, nucleul centre-lateral și nucleul reticular talamic.

Stimularea electrică repetitivă a acestor nucleu produce un răspuns cortical, caracterizat prin unde negative care cresc succesiv în amplitudine, descreșc și iar cresc, realizînd fusuri asemănătoare cu acelea descrise în traseul electroencefalografic recoltat în anumite condiții pe scoarța cerebrală. Acest proces poartă numele de fenomen de recrutare.

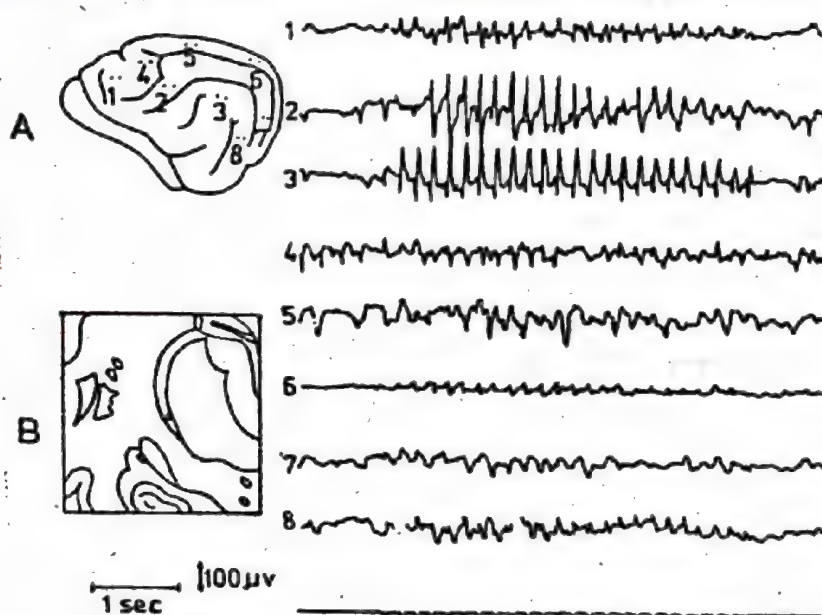


Figura nr. 115 Răspuns prin recrutare la pisică
Traseele 1-8: - aspecte electroencefalografice derivate în punctele indicate în schema A. Traseul inferior - înscrisura stimulării (frecvență 60/s) aplicată la nivelul nucleilor talamici reticulari (punctul indicat în schema B).

Răspunsul de recrutare este un indicator al stării de veghe și este mai puțin vizibil în timpul desfășurării unor reflexe condiționate. De fapt la nivelul talamusului pot fi evidențiate două sisteme difuze de proiecție. Unul aparține întrutotul formației

reticulate bulbo-diencefalice (prelungirea talamică a sistemului reticulat activater ascendent), iar cel de al doilea este reprezentat prin sistemul intralaminar difuz de recrutare. Sistemul talamic difuz poate să acționeze independent de nucleii talamici specifici. S-a descris și în interiorul sistemului talamic cu proiecție difuză o organizare topografică cu proiecții pe scoarța somatesenzorială, vizuală, auditivă, motorie, frontală, etc. Cu toate acestea între sistemele specifice și nespecifice ale talamusului există multiple interrelații. Aceste interacțiuni se realizează prin colaterale ale principalelor căi senzoriale sau prin conexiuni între nucleii talamici specifici și intratalamici și în sfârșit prin posibilitatea de suprapunere la nivel cortical a proiecțiilor celor două sisteme.

Date anatomico-clinice privind rolul fiziologic al talamusului

Pentru elucidarea rolului funcțional al talamusului la om s-au utilizat observațiile făcute pe bolnavi care prezentau anumite manifestări subiective și obiective incluse în sindromul talamic și care la necropsie au fost confirmate de leziunile caracteristice găsite la nivelul diencefalului.

Leziuni talamice pot apare ca urmare a unei hemoragii, boli infecțioase sau de natură tumorală. Sindromul talamic clasic (Déjerine-Roussy), dominat de tulburările de sensibilitate, se caracterizează prin hemianestezie, hemipareză, hemiataxie cerebeloasă, mișcări coreoatetozice. Manifestările cele mai evidente sînt abolirea sensibilității profunde și scăderea sensibilității superficiale. Suprareacția, durere puternică și paroxistică cu caracter afectiv se manifesta ca o descărcare dureroasă la excitații termice (apa caldă sau rece provoacă o durere ca o "arsură"). De asemenea această senzație dureroasă poate să apară la ușoara atingere a pielii sau chiar a firelor de păr.

În sindromul talamic localizarea excitațiilor se face mai greu, iar uneori se pot întîlni și alterări ale imaginii corporale, descriindu-se așa-zisele "membre fantomă". Cazurile respective sînt socotite ca un fenomen de compensare, prin interceptarea căilor aferente și eferente în activitatea regiunilor corticale respective.

În unele infarcte ale nucleilor talamici, care sînt urmate de ramolimente în partea terminală a pediculilor retromamilar, se poate ajunge pînă la demența talamică cu fenomene frontale, ataxie

locomotorie, tulburări de intelect, stupeoare.

Datorită tulburărilor de sensibilitate apărute în cadrul sincramului talamic s-a crezut că talamusul reprezintă centrul durerii. Această supoziție a fost înlăturată de datele experimentale care au pus în evidență apariția de potențiale evocate la nivelul cortexului cerebral în urmă stimulării dureroase.

Fiziologia hipotalamusului

Hipotalamusul, parte constitutivă a encefalului, este situat la baza acestuia, înapoia chiasmei optice și se prelungește cu tija hipofizară. El este alcătuit din grupuri de nuclei și celule răspândite în planșeul ventricolului III. Neuronii sînt grupați în nuclei în porțiunea centrală a hipotalamusului în timp ce în ariile periferice predomină celulele nervoase dispartate.

Este necesar să prezentăm sumar împărțirea nucleilor hipotalamici din punct de vedere anatomic pentru a avea termenul de referință atunci cînd vom discuta funcțiile lor. În direcție cranio-caudală, nucleii hipotalamici se grupează în trei zone:

- aria supraoptică (cranial);
- aria tuberiană;
- aria mamilară (caudal).

În direcție mediolaterală se descrie aria hipotalamică medială și laterală.

În mod obișnuit fiziologii utilizează termenii de hipotalamus anterior în care includ aria supraoptică și hipotalamus posterior pentru zona tuberiană. Nucleii hipotalamici primesc numeroase aferente de la celelalte etaje ale sistemului nervos central:

... fibre olfacto-hipotalamice își au originea în structuri rinencefalice;

- fibre cortico-mamilare cu origine în hipocamp și destinație fornix, iar altele vin din cortexul central;

- fibre ascendente cu origine senzitivo-senzorială;

- fibre de la nucleii talamusului medial (sistemul de fibre periventricular), globus palidus, subthalmus și zona incertă;

Deasemenea, nucleii talamici proiectează eferențe în diverse zone ale SNC;

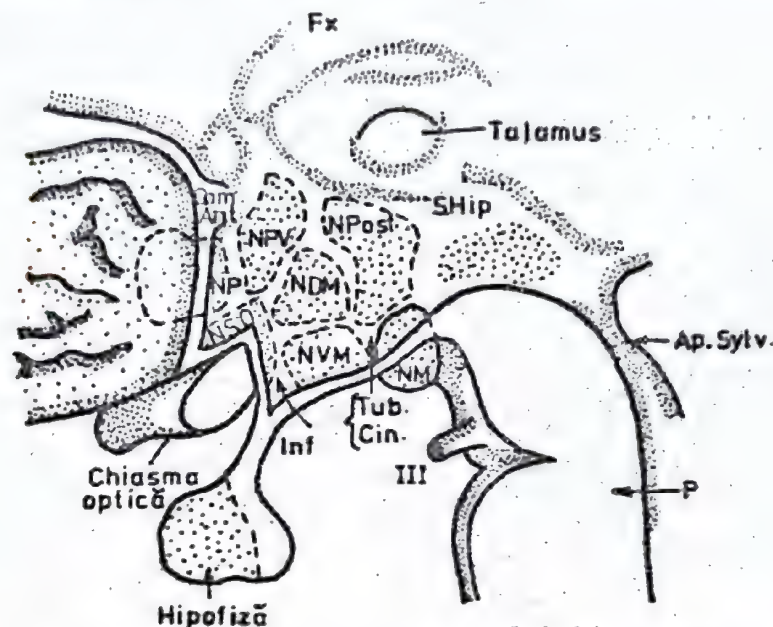
- fasciculul mamilar, cuprinde fasciculul mamilo-talamio și mamilo-tegmental;

- sistemul de fibre periventricular, proiectează în talamus;

- legături cu hipofiza-tractusurile supraoptico-hipofizar și

tubero-hipofizar,

În sfârșit hipotalamusul are legături vasculare cu adenohipofiza (vezi fiziologia glandei hipofize).



116
Figura nr. Localizarea principalilor nuclei hipotalamici (după F.H. Netler). Ap.Sylv - apendicula lui Sylvius; Com.ant. - comisura anterioară; NDM - nucleul dorso-median; Fx - fornix; Inf. - infundibulum; N.M. - nucleul mamilar; P - puntea lui Varolio; N.P. - nucleul preoptic; N.Post. - nucleul posterior; N-Pv - nucleul paraventricular; S.Hip - sulcus hipotalamic; HSO - nucleul supraoptic; Tub.cin - tuber cinereum; N.V.med. - nucleul ventro-median; III - nervul oculomotor extern.

Funcțiile hipotalamusului

Hipotalamusul controlează o mare parte a funcțiilor organelor interne pe calea sistemului nervos vegetativ și prin intermediul hormonilor hipofizari. Astfel hipotalamusul îndeplinește alături de funcția de creier vegetativ (centri vegetativi superiori), rolul de centru unde se elaborează reacții complexe cu participare viscerală și somatică cum ar fi: reacțiile adaptative cardiovasculare din cursul efortului fizic menținerea balanței hidrice, a temperaturii constante a organismului, aportul alimentar, aportul hidric, etc.

Hipotalamusul îndeplinește așa cum de altfel s-a văzut în capitolele anterioare rol în reglarea funcției glandei hipofize și prin intermediul acesteia în activitatea celorlalte glande endocrine. Implicațiile hipotalamusului în reglarea secreției de hor-

moni hipofizari sînt foarte largi și complexe intruocît la acest nivel s-au diferențiat două mecanisme cu totul deosebite ce intervin în fiziologia acestei glande. Detalii privind interrelațiile funcționale hipotalamo-hipofizare au fost prezentate la capitolul de fiziologie a glandelor endocrine așa încît reamintim că nucleii hipotalamici influențează hipofiza prin intermediul neurosecrețiilor. Aceste neurosecreții ajung la nivelul adenohipofizei prin intermediul sistemului port hipotalamo-hipofizar (Papa-Fielding) și se comportă ca factori stimulatori al secreției de tropi hipofizari. Dinpotrivă în hipofiza posterioară neurosecrețiile ajung prin intermediul tractusului hipotalamo-hipofizar, migrînd de-a lungul axonilor neuronilor secretori, fiind depozitați în neurohipofiză de unde sînt deversați în torrentul circulator, în funcție de necesități. Neurosecrețiile respective se comportă ca adevărați factori hormonal.

În sfîrșit, se mai atribuie hipotalamusului un rol deosebit de participare la elaborarea reacțiilor comportamentale ale organismului: capricii și expresiile afectivo-emoționale, apariția unor necesități, satisfacerea unor instincte, etc.

Funcțiile hipotalamusului au fost studiate la început prin efectuarea unor leziuni sau stimularea diverselor sale regiuni. Ulterior s-au făcut observații pe animale cărora li s-a injectat strict local (chiar intracelular-microiontoforeză) unele substanțe, sau după încălzire, ori prin înregistrarea activității bioelectrice locale.

Participarea hipotalamusului la efortul fizic.

Stimularea electrică a hipotalamusului la animale anesteziate este urmată de creșterea presiunii sanguine, a frecvenței și forței de contracție cardiacă precum și vasodilatație - reacții caracteristice ce apar în cursul efortului muscular. Modificările respective sînt obținute prin stimularea centrului de apărare "defence area". Nu trebuie să surprindă această suprapunere a centrului hipotalamic care controlează activitatea cardiovasculară și aceea care este responsabilă de reacții de furie și frică, stări afective care se însoțesc de efort muscular. În afară de căile efectuate cunoscute ca fiind implicate în aceste reacții, axonii neuronilor hipotalamici produc direct vasodilatația în mușchi în timpul efortului fizic, fără ca să facă sinapsă în centrii vasomotori.

Rolul hipotalamusului în reglarea secreției gastrice.

Experiențe efectuate pe animale anesteziate au scos în evidență

posibilitatea participării unor anumiți centri hipotalamici la reglarea secreției sucului gastric. Stimularea electrică a hipotalamusului anterior este urmată de o creștere a secreției acide, dar care dispare după vagotomie. Si stimularea hipotalamusului caudal produce o scădere a pH-ului sucului gastric, dar după o perioadă de latență mai mare de la excitare. Aceasta însă nu este afectată de vagotomie, dar este suprimată de excizia bilaterală a medulosuprarenealei.

Aceste experiențe scot în evidență faptul că diferite arii hipotalamice pot interveni în modificarea secreției sucului gastric fie pe cale nervoasă (n.vag.), fie prin mecanism umoral (posibil prin intermediul ACTH-ului hipofizar).

Se pare că există o corelație între procesul de stimulare a secreției sucului gastric de către hipotalamus și comportamentul alimentar. Astfel, dacă se stimulează hipotalamusul lateral la șobolan în perioada de post se produce o dublare a răspunsului secretor. Dacă aceeași stimulare se realizează la un animal care a mâncat pînă la saturare, se determină din nou ingestia de alimente.

Concomitent cu fenomenul hipersecretor realizat prin stimularea hipotalamusului se observă și o creștere a motilității gastrice.

Rolul hipotalamusului în reglarea temperaturii organismului.

În capitolul "energia calorică și reglarea ei" s-au prezentat datele referitoare la menținerea constantă a temperaturii organismului așa încît sarcina acestui paragraf este de a sublinia participarea diverselor formațiuni hipotalamice în realizarea acestui fenomen.

Importanța hipotalamusului ca structură nervoasă esențială, implicată în reglarea temperaturii organismului este evidentă la animale la care se distrug diverse porțiuni ale SNC. Leziuni mici la nivelul hipotalamusului anterior face animalul de experiență (omul în circumstanțe patologice) incapabil să-și regleze temperatura în condiții de creștere a temperaturii mediului ambiant fără să afecteze comportamentul adecvat în condițiile frigului. Organismul cu leziuni hipotalamice anterioare nu poate să piardă căldură intrucît fenomenele care intervin în acest proces, vasodilatația cutanată și sudorația nu se mai pot desfășura.

Lezarea regiunilor hipotalamice aduce animalul în imposibilitate de a reacționa atât față de scăderea temperaturii ambiante cît și la creșterea ei.

Aceste observații au sugerat existența în hipotalamus a doi centri care prezintă numeroase interrelații funcționale. Centrul care controlează pierderea de căldură este localizat în hipotalamusul anterior - aria preoptică, în timp ce la nivelul hipotalamusului posterior este situat centrul ce reglează producerea și reținerea căldurii pentru organism.

Stimularea electrică a hipotalamusului anterior la animale normale plasate în condiții de neutralitate termică sau rece induce polipnee și vasodilatație periferică în vederea creșterii pierderii de căldură. De asemenea, încălzirea hipotalamusului anterior, cu $1-2^{\circ}$ deasupra temperaturii normale prin intermediul unor termoelectrozi este urmată de intrarea în acțiune a tuturor mecanismelor de pierdere a căldurii. Efecte opuse celor descrise anterior realizează prin manevre asemănătoare aplicate la nivelul nucleilor hipotalamusului posterior.

Alături de efectele somatice și vegetative obținute prin modificarea temperaturii ariei preoptice se produc și modificări ale secrețiilor hormonale. Astfel, în timpul răcirii hipotalamusului anterior se produce o creștere a secreției de tiroxină, a nivelului noradrenalinei și adrenalinei urinare. Din contra încălzirea hipotalamusului anterior are efecte inverse asupra secreției hormonale.

Această termosensibilitate a hipotalamusului anterior a fost pusă în evidență și prin înregistrarea de biopotențiale celulare din regiunea preoptică,

Unii neuroni sînt sensibili la încălzire și descarcă cu o frecvență care crește liniar în funcție de temperatura lor proprie. S-au pus chiar în evidență mai multe tipuri de neuroni în funcție de pragul lor de sensibilitate față de temperatură și capacitățile lor de răspuns. Aceștia au probabil roluri diferite în activarea diverselor sisteme de pierdere a căldurii. Stimularea electrică a hipotalamusului posterior determină apariția frisonului termic. Totuși încălzirea acestei zone prin electrozi de diatermie nu abolește frisonul produs prin influxul aferent cutanat în cazul expunerii la frig.

Astfel, hipotalamusul posterior este considerat o formațiune incapabilă să deceleze variațiile de temperatură locale, dar este socotit sediul unui releu sinaptic pentru excitațiile termice venite de la receptorii periferici și din zona preoptică, în vederea declanșării reacțiilor vegetative, somatice și hormonale de con-

servare a căldurii.

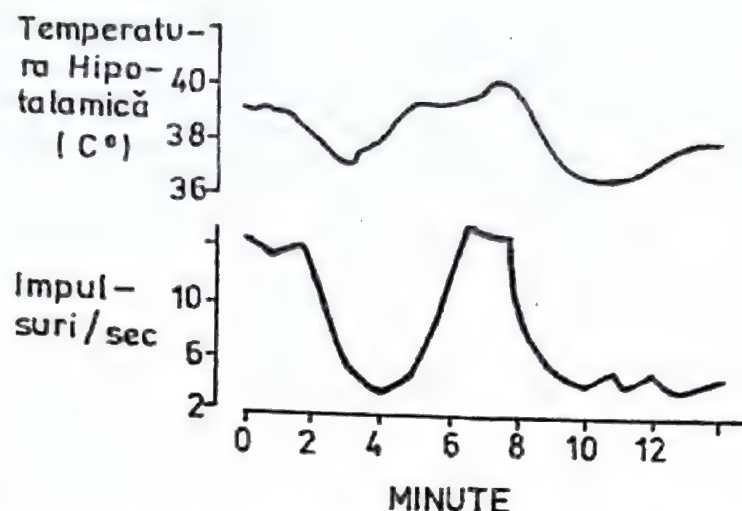


Figura nr.117 Relația dintre frecvența de descărcare a neuronilor care răspund la creșterea temperaturii hipotalamice. Modificările temperaturii locale au fost realizate cu tuburi termode plasate lângă hipotalamus și perfuzie cu apă caldă.

Realizarea interacțiunilor funcționale dintre zona preoptică și hipotalamusul posterior nu este dar elucidată. La om, se pare că reacții adecvate de pierdere a căldurii se obțin mai ales prin excitarea directă a hipotalamusului anterior de creșterea temperaturii interne. Este probabil ca neuroni care au un prag mai scăzut la variațiile de cald să înceapă să funcționeze primii determinând inhibarea hipotalamusului posterior și astfel a reacțiilor de producere de căldură. Alți neuroni, care au prag ridicat de descărcare a impulsurilor față de creșterea temperaturii intră în acțiune la creșterea mai avansată a temperaturii interne având drept rezultat declanșarea reacțiilor de pierdere a căldurii (vasodilatație și sudorație).

Se pare că la om nu există un mecanism asemănător de funcționare a hipotalamusului posterior.

Din cele prezentate putem trage concluzia că centrul termoreglator hipotalamic se comportă ca un veritabil termostat biologic, fiind capabil să sesizeze pe de o parte variațiile locale ale temperaturii mediului intern, iar pe de altă parte să fie influențat prin influențe venite de la nivelul receptorilor termici. Ei sunt dotați cu posibilități de control al reacțiilor termolitice și termogenetice, oferind astfel organismului o constanță a tempe-

raturii sale absolut necesară desfășurării proceselor metabolice (enzimatice) din organism.

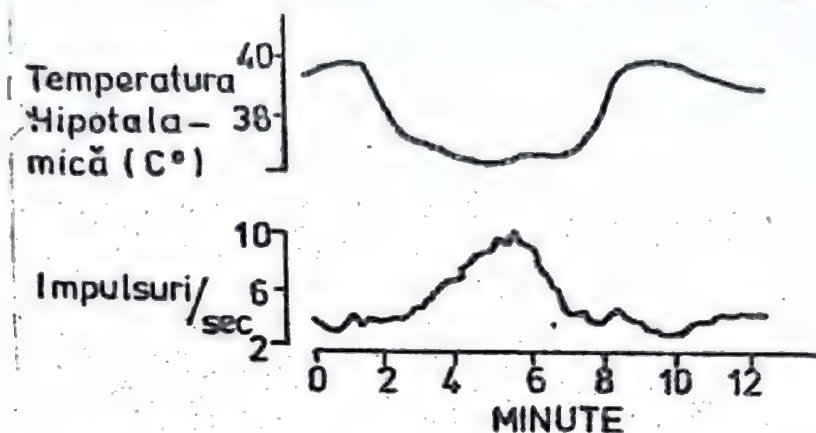


Figura nr.118- Relația dintre frecvența de descărcare a neuronilor "unități pentru rece" din hipotalamus și temperatura locală a hipotalamusului la ofine (Hardy și colab. 1964).

Rolul hipotalamusului în reglarea aportului alimentar

Așa după cum știm aportul de alimente este reglat ca urmare a interacțiunii funcționale între doi centri: centrul foamei și centrul sațietății, situați primul în hipotalamusul lateral, iar cel de al doilea în nucleul hipotalamic ventro-medial.

Acești centri sînt legați prin conexiuni, asigurîndu-se astfel intrarea decalată a lor în acțiune, iar pe de altă parte explicînd efectele leziunilor sau stimulării individuale. Existența unor astfel de conexiuni a fost demonstrată și prin înregistrări bioelectrice unitare dintr-unul din centri în timpul stimulării celuilalt. S-a constatat o scădere a activității spontane a neuronilor dintr-un centru după stimularea centrului antagonic (fig.)

Pentru explicarea mecanismului de acțiune a acestor centri s-au emis mai multe ipoteze. Una dintre acestea acordă o importanță deosebită excitațiilor pornite din sfera digestivă. Alte ipoteze sînt în evidență participarea unor constante fizico-chimice ale mediului intern. Astfel se presupune că hipotalamusul ar funcționa prin mecanism de glicostat (Meyer), centrul foamei fiind activat în timpul scăderii glicemiei, iar centrul sațietății în condiții opuse. În sprijinul acestei ipoteze vin și unele cercetări electrofiziologice. Scăderea glicemiei determină o reducere a activității unitare în centrul sațietății și o creștere în centrul foamei și invers, (fig.). Răspunsul este specific întrucît el nu a putut fi

pus în evidență în alți nucleii hipotalamici sau în scoarța cerebrală. Se pare că glucoza își manifestă direct acțiunea asupra centrilor hipotalamici.

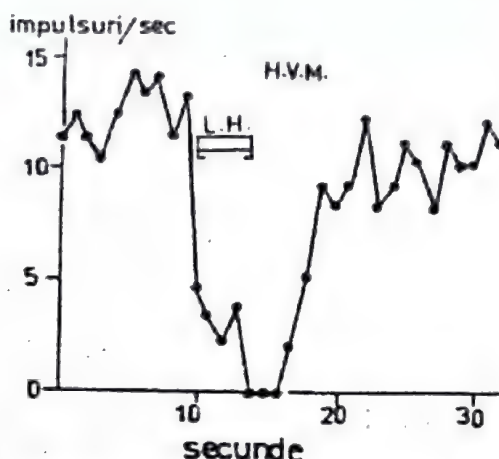


Figura nr.119- Interrelații dintre centrul foamei și sațietății. Inhibiția descărcărilor spontane a neuronilor din centrul sațietății (nucleul hipotalamic ventromedian) în timpul excitării electrice a centrului foamei (aria hipotalamică laterală) (Oomura și colab., 1967).

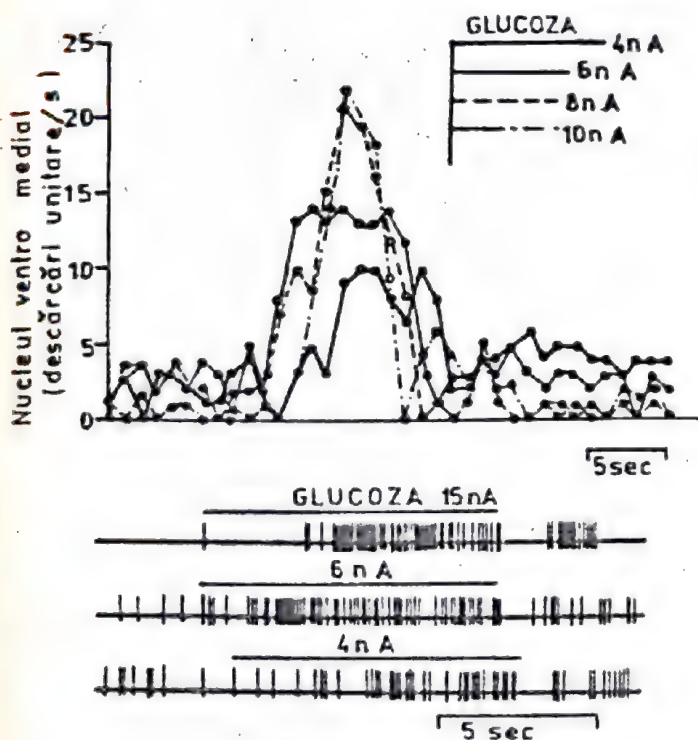


Figura nr.120- Efectele aplicării de glucoză asupra ritmului de descărcare a neuronilor din hipotalamusul ventromedian. Glucoza a fost aplicată electroosmotie prin intermediul unei micropipete (fiecăre creștere a cantității de glucoză a fost exprimată prin valoarea curentului electric aplicat nanoamperi-nA). (Oomura și colab.1969).

Altă ipoteză incriminează variațiile de temperatură ale sîngelui care irigă hipotalamusul ca factor de activare diferențiată a celor doi centri (ipoteza termostatlui). Este cunoscut efectul dinamic specific al alimentelor în creșterea temperaturii organismului. Scăderea temperaturii sîngelui stimulează centrul foamei și invers. De asemenea alți factori metabolici, circulanți, au fost propuși ca factori ce ar fi capabili să stimuleze diferențiat centrul foamei sau sațietății. Probabil că toți aceștia factori fac parte dintr-unul și același mecanism, dar gradul de participare al unuia sau altuia nu este încă bine stabilit.

Rolul hipotalamusului în menținerea balanței hidrice a organismului.

În linii generale, balanța hidrică a organismului este rezultatul unui echilibru între aportul de apă și eliminarea sa, în primul rînd la nivelul rinichiului, dar și prin piele, pulmonii, tub digestiv, etc.

Homeostazia hidrică a organismului este menținută datorită intervenției unor multiple mecanisme neurohormonale complexe. În cadrul acestora, hipotalamusul joacă un rol foarte important atât în controlul eliminării apei din organism dar și în procesul de aport. Prin intermediul hormonului antidiuretic (ADH), hipotalamusul este capabil să realizeze o reținere a apei pentru organism sau din contra să permită eliminarea exoesului. În același timp la nivelul hipotalamusului anterior se găsește centrul setei care controlează și imprimă comportamentul caracteristic însetării și ingestiei de apă. Am reținut că în apariția senzației de sete sînt incriminate mai multe perturbări care apar atât în compoziția mediului intern cît și în cea a citoplasmei. Dintre acestea s-ar putea reține mai ales părerea că setea ar fi rezultatul unei diferențe a presiunii osmotice între mediul intra și extracelular (Maguen 1953). Deci, deși există incertitudine în ceea ce privește factorul determinant al setei, un fapt trebuie din nou reținut că apa plasmatică reprezintă o constantă homeostatică a organismului.

Rolul hipotalamusului în reglarea dipsogenezei a fost precizat după experiențele lui Anderson (1953) care a injectat o soluție hipertonică de clorură de sodiu în vecinătatea nucleului paraventricular la capră și a observat că ingeră imediat o mare cantitate de apă. Ulterior s-a observat că și stimularea electrică a acestei zone (nucleul supraoptic) produce efect dipsogen.

S-a pus întrebarea; cum sînt informate structurile supraoptice

asupra nevoii de apă a ţesuturilor . S-a observat, nu numai oă injectarea de clorură de sodiu hipertonică în nucleii supraoptici produce senzaţie de sete dar, oă şi injectarea unei astfel de soluţii în carotida internă este urmată de apariţia unor biopotenţiale lente în structurile nervoase susmenţionate.

Se pare că senzaţia de sete şi secreţia ADH-ului nu se produc prin exact acelaş mecanism, întrucît s-a reuşit să se obţină prin stimulare adecvată separat polidipsie şi reducerea diurezei apoase. Deşi modalitatea de control hipotalamic a setei este necunoscută, un fapt este stabilit şi anume oă hidratarea tisulară este reglată de osmosensibilitatea hipotalamusului care ajustează atât aportul cît şi eliminările de apă din organism. Mecanismul de reajustare a diurezei este mai rapid decît cel de refacere a hidremiei prin sete.

Aşa după cum am văzut în capitolele anterioare, osmosensibilitatea hipotalamică nu este singura informaţie capabilă să regleze ingestia de apă; uscăciunea istmului bucofaringian apare foarte pregnantă, dar ca factor de declanşare a lanţului.

Dacă ar fi să rezumăm întregul comportament al setei, ar trebui să reţinem că setea este cauzată de creşterea osmolarităţii plasmatice, corelată cu deshidratarea tisulară (uscăciunea bucofaringiană). Cantitatea de apă băută este contorizată la nivelul căilor digestive superioare pentru a adapta volumul de apă ingerat la nevoile organismului. Astfel, oprirea băutului rezultă în urma unui proces de inhibiţie centrală iniţiat de exteroceptori şi proprioceptorii excitaţi în timpul umezirii cavităţii bucale. Inhibiţia centrilor hipotalamici, iniţiată prin mecanismele susmenţionate, este urmată de o perioadă asemănătoare pe parcursul a mai multor ore ulterioare.

Centrii hipotalamici ai setei sînt stimulaţi deci de osmoreceptorii din carotida internă şi nucleii supraoptici ca de astfel şi de uscăciunea gurii.

Absorbţia apei restabileşte echilibrul hidric al organismului aşa încît hipotalamusul anterior nu mai primeşte stimuli specifici.

Dacă hipotalamusul are ponderea cea mai mare în apariţia senzaţiei de sete, trebuie să arătăm oă şi structuri corticale sînt implicate în comportamentul organismului în aceste circumstanţe.

Rolul hipotalamusului în comportamentul emoţional

S-a observat că prin stimularea unor zone din hipotalamus se produc diferite reacţii caracteristice comportamentului emoţional.

Prin introducerea de electrozi "à demeure" la nivelul hipotalamusului, s-a realizat descrierea clasică a manifestării de furie ca urmare a excitării electrice a hipotalamusului.

Stimularea electrică a hipotalamusului în apropierea fornixului la animalul chiar sub narcroză este urmată de apariția unor reacții vegetative care însoțesc stările emoționale (hipertensiune, miariază, piloerecție, hiperglicemie, descărcare medulo-suprarenaliană, defecație, etc.). Același tip de stimulare aplicată la animalul în stare de veghe declanșează un acces de furie violentă. S-a constatat că excitarea electrică diferențiată a structurilor hipotalamice este urmată de manifestări diferite. Zona perifornicală este responsabilă de reacția de agresiune, iar partea anterioară a hipotalamusului de reacția de frică și fugă. Imediat după începutul stimulării zonei perifornicale animalul ia o poziție de atac, cu arcuirea coloanei vertebrale, capul aplecat în față, părul ridicat, pupile midriatice. După această perioadă animalul revine în totalitate calm într-un timp suficient de rapid. Executarea părții anterioare a hipotalamusului determină de asemenea ridicarea promptă a animalului, dilatarea pupilelor, dar în loc să ia poziția de atac, animalul caută să fugă, să scape pentru a se putea ascunde. Reacții asemănătoare au fost obținute și prin stimularea unor regiuni mezencefalice, ceea ce atrage atenția asupra unei participări diencefalo-mezencefalice la realizarea reacțiilor respective.

FORMATIA RETICULATA

Formația reticulată poartă această denumire întrucât pe cupe histologice are aspectul unei rețele ce se întinde de-a lungul axului cerebrospinal de la nivelul măduvei spinării și pînă la nivelul formațiilor diencefalice. În această rețea de fibre se observă corpi neuronali de mărimi diferite (12-90 μ) grupate în micronuclei mai mult sau mai puțin bine delimitați.

Formația reticulată primește aferențe de la nivelul tuturor etapelor sistemului nervos central:

- aferențe somestezice (exteroceptive, interoceptive, proprioceptive, nociceptive), fie prin colaterale desprinse din căile specifice spino-talamice fie separat pe calea spino-reticulo-talamică;
- aferențe corticale de la nivelul ariilor senzorio-motorii, oculomotorii, frontale, orbitare, parietale superioare, temporale superioare și de la circumvoluția limbică;

- aferențe cerebeloase;
- aferențe rinencefalice și diencefalice.

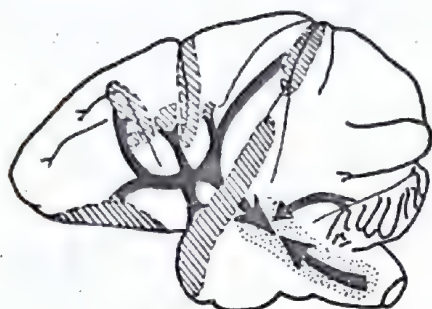


Figura nr. 121

Reprezentarea aferențelor ascendente, corticale și cerebeloase asupra formației reticulare după J.D. French

În același timp, formația reticulată realizează legături cu toate formațiunile nevrazului pe calea eferențelor.

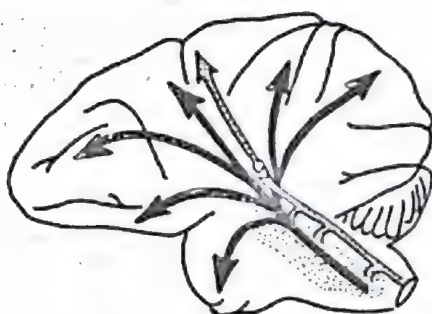


Figura nr. 122

Distribuția difuză a proiecțiilor formației reticulare asupra scoarței cerebrale (săgețile negre) comparativ cu proiecția corticală a căii somestice (săgeată punctată) (după J.D. French).

Ceea ce caracterizează însă această structură sînt conexiunile intrareticulare în număr deosebit de mare și în același timp foarte variate. Studiul cu microelectrozi a pus în evidență că neuronii reticulari pot fi activați prin intermediul a 2-3 tipuri de stimuli deosebiți. Caracteristic este faptul că fiecare grup neuronal răspunde la o anumită combinație de stimuli somestici și auditiv sau vizual etc). Sînt însă și neuroni care nu răspund decît la un anumit fel de stimul.

Regiunile excitate care proiectează pe un neuron sînt foarte deosebite și pot fi atît homolaterale cît și heterolaterale.

Faptul că un neuron poate să primească influxuri atît inhibitoare cît și excitatoare din zone foarte diferite, iar pe de altă parte

expa
late
Totu
numi
spec
lor
I
tăț
anu
lul
sta
par
că
țir
at
să
be

ge
ti
ma
ti
cu

me
la
fr
va
ce
re
le

ț
fr
be
al

expansiunea foarte largă în câmpul polisinaptic al formației reticulate îi oferă acesteia o mare capacitate de integrare și modulare. Totuși această capacitate îmbracă un aspect particular și anume că numărul mare de impulsuri pe care le primește sînt despuite de specificitatea lor, acționînd în mod particular prin cantitatea lor spațială și mai puțin prin calitățile individuale.

Datele prezentate pînă acum lasă să se întrevadă particularitățile funcționale ale formației reticulate. De altfel încă din anul 1935, Bremer atrăgea atenția prin experiențele sale că encefalul separat de măduvă este capabil să întrețină alternanța dintre starea de veghe și somn ca la animalul normal. De asemenea că preparatul "encefal izolat" nu se trezește, așa încît s-a presupus că între cele două secțiuni s-ar afla o formațiune implicată în menținerea stării de veghe. Experiențele lui Magoun (1950) au precizat ulterior că formația reticulată bulbo-diencefalică este capabilă să faciliteze activitatea scoarței cerebrale, să activeze ori să inhibe răspunsurile motorii medulare reflexe sau cele inițiate cortical.

Am putea rezuma funcțiile formației reticulate astfel:

- de control a motricității somatice și a funcțiilor vegetative prin sistemul reticulat descendent și ascendent în același timp prin derivațiile cerebeloase;

- de control a activității cortexului cerebral prin intermediul sistemului ascendent care primește aferente senzoriale, corticale și hipotalamice și își manifestă efectul prin eferențe reticulo-talamo-corticale sau chiar reticulo-corticale directe.

Rolul formației reticulate în activitatea musculaturii somatice

Formația reticulată, în special cea din porțiunea superioară a mezencefalului joacă un rol deosebit în menținerea tonusului muscular și a stării de veghe, în timp ce segmentul ponto-bulbar are rol în reactivitatea medulară prin sistemul reticular descendent activator (SRDA) și inhibitor (SRDI). Influența celor două sisteme descendente asupra activității motorii poate fi observată urmărind reflexele miotatice de extensie sau flexie după parouția tendeeelor respective sau după stimulare directă a cortexului cerebral.

Stimularea zonei din substanța reticulată cuprinsă între decusația piramidală și hipotalamusul posterior are efecte facilitatoare în timp ce excitarea părții inferioare a formației reticulate bulbare determină inhibiția motricității. Influențînd jocul normal al reflectivității medulare, formația reticulată nu o dezorgani-

sează.

Influențele reticulo-spinale pot crește sau să scadă semnificativ descărcările fibrelor aferente gama ale fusului neuromuscular, ducând astfel la o modificare a imputului lor.

Cele două sisteme, inhibitor și facilitator, exercită un control permanent asupra reactivității motoneuronilor și în mod particular asupra reflectivității tonice și posturale prin intermediul neuronilor motori și a buclei gamma. Sistemul reticulat activator descendent este menținut continuu în stare de activitate prin intermediul influxurilor eferente și a factorilor umorali care bombardează necontenit această formațiune. La rândul lor cele două sisteme exercită așa după cum am văzut o acțiune dinamică asupra motricității. În același timp această acțiune facilitatoare prezintă variații nictemerale în raport cu gradul de vigilență. Se știe că somnul reduce tonusul muscular și suprimă mișcările spontane.

Rolul formației reticulate în reglarea funcțiilor vegetative.

În capitolele de reglare a funcțiilor diverselor organe interne și în cel privind fiziologia sistemului nervos central a fost tratată pe larg intervenția unor formațiuni bine individualizate din formația reticulată bulbo-cerebrală în realizarea lor. Vom prezenta în acest capitol doar raportul între viața vegetativă și formația reticulată.

Nu există nici o îndoială că între activitatea formației reticulate și a organelor interne există strânse legături întrucât excitarea directă a acestora este urmată imediat de modificarea funcției aparatului respirator, circulator, digestiv, medulosuprarenalei, etc. Fiecare din aparatele sus menționate sînt supuse influențelor dominante ale unui sistem înzestrat cu activitate ritmică (centrii respiratori, sau continuă (centrii vasomotori) demonstrînd rolul dominant al bulbului asupra centrilor medulari. Și astfel se presupune că și funcțiile vegetative sînt legate de starea de veghe a organismului. În acest sens înregistrările concomitente ale electrocorticogramei și spre exemplu a potențialelor de acțiune din nervul frenic sau a tonusului simpatic (valoarea presiunii arteriale, deschiderea pupilei) etc., demonstrează că variațiile în activitatea organelor respective sînt sincronizate cu acelea apărute în activitatea scoarței cerebrale.

Starea vigیلă se modifică în cursul a 24 ore în același sens ca și compoziția mediului intern. Ori acesta din urmă reprezintă

unul din elementele care întrețin excitabilitatea formației reticulate, structură care primește numeroase influxuri aferente de la nivelul întregului organism. Amplificarea ventilației pulmonare din cursul efortului fizic apare înaintea modificării concentrației gazelor respiratorii din sânge. Acest fenomen se presupune a fi realizat prin trei mecanisme:

- fenomenul de postdescărcare (after discharge) reticulară care se întâlnește de altfel la nivelul tuturor formațiunilor polisinaptice;

- hipercapniei și tuturor celorlalte modificări umorale;

- creșterii nivelului adrenalinei și noradrenalinei din sânge.

Este cunoscut faptul că cei doi hormoni intensifică efectele facilitatoare ascendente și descendente, contribuind astfel la realizarea activității corticale și medulare, iar pentru aceasta din urmă atât asupra funcțiilor motorii somatice cât și vegetative. Se pare că formația reticulată acționează nu numai asupra nucleilor vegetativi bulbari și chiar și asupra celor din hipotalamus realizând o acțiune analoagă.

Putem deci conclua că, în general, formația reticulată acționează în sens dublu, de manieră opusă, asupra mecanismelor nervoase atât somatice cât și vegetative: activatoare și inhibitoare a căror rezultată (variabilă în funcție de circumstanțele fiziologice) adaptează funcțiile viscerele și starea vigیلă și invers.

Rolul formației reticulate în realizarea stării de veghe

Existența unui sistem activator ascendent la nivelul formației reticulate, dar mai ales a posibilităților sale de funcționare au fost precizate prin urmărirea activității corticale ca urmare a excitării sau din contra a distrugerii substanței reticulate.

Este cunoscut faptul că excitațiile senzitivo-senzoriale, determină trezirea unui subiect care doarme, dacă acestea ating o anumită intensitate. Trezirea în acest caz se pare că nu este rezultatul ajungerii la nivelul scoarței cerebrale a mesajelor respective pe căile directe specifice, ci mai degrabă datorită unor descărcări ce se proiectează difuz prin intermediul formației reticulate. La această concluzie s-a ajuns în urma unor cercetări de stimulare electrică a formației reticulate la animale de experiență în stare de somn și care au generat un traseu electrocortico-

grafic identic cu acel provocat de un stimul de trezire obișnuit (reacția de trezire sau "arousal"). Dacă în condiții de somn electrocorticograma prezintă fusuri, sincronizare de unde alfa rapide întrerupte de unde delta ample, reacția de trezire se caracterizează prin dispariția fusurilor, desincronizare și revenirea la ritmul rapid și de joasă amplitudine (detalii la capitolul de electroencefalografie).

Reacția de trezire prezintă o analogie frapantă cu reacția de oprire sau reacția de atenție (Berger) și care se obține prin stimularea formației reticulate în toată desfășurarea sa.

Distrugerea separată a diferitelor părți din formația reticulată scoate în evidență rolul predominant al segmentelor superioare ale acestei structuri în menținerea stării de veghe și în atenție. În aceste condiții apariția reacției de oprire ca urmare a stimulării formației reticulate la toate nivelele aduce argumente funcționale că aceste etaje diferite sînt legate între ele prin lanțuri neuronale și că doar grupele de neuroni din formația reticulată mezencefalo-diencefalică proiectează la nivelul scoarței cerebrale. Stimulii porniți din această zonă se proiectează așa după cum am văzut în talamusul median și de aici prin numeroase conexiuni multisinaptice le distribuie la nenumărați alți nuclei.

Aferențele nespecifice persistă și după secționarea benzii lui Reil (căile specifice), ele au o latență lungă și fac sinapsă în nucleii talamusului cu proiecție difuză de unde sînt proiectați la nivelul straturilor II și III din scoarța cerebrală. Cum însă efectele activatoare corticale specifice și nespecifice sînt identice, este de înțeles că între căile respective există conexiuni mai ales talamice.

Formația reticulată poate să realizeze o gradare a stării de veghe și cunoștință. Acest fapt a fost pus în evidență prin experiențe de stimulare cu electrozi "à de mesure" plasați la nivelul formației reticulate. Stimularea formației reticulate la animalul treaz cu excitanți slabi produce o reacție de alertă; animalul își întrerupe activitatea întorcîndu-și capul cînd la stînga cînd la dreapta. Nu ia poziție de apărare ci doar atenția sa pare să fie sollicitată. Excitarea cu stimuli ceva mai puternici induce o reacție de alertă însoțită de manifestări emoționale, animalul (pisica) se culcă pe picioare și ia poziția de apărare. În sfîrșit, stimuli puternici determină apariția unei reacții dezorganizate cu



elemente emoționale puternice, de teroare sau panică. Este foarte posibil că o gradare în sens invers a depresiei să poată fi pusă în evidență în perioada care precede somnul.

În aceste circumstanțe se poate considera formația reticulată ca un sistem dinamogen care asigură modularea fină și suplă a stărilor de cunoștință cu manifestările lor globale. O astfel de funcționare atât de nuanțată nu poate fi explicată numai prin mecanisme simple de reglaj induse numai de variațiile aferențelor senzoriale ci prin fenomene mult mai complexe,

Progresul realizat prin tehnicile de microelectrofiziologie au permis urmărirea activității biologice spontane a neuronilor formației reticulate. S-a observat că neuroni reticulari izolați, care nu primesc aferente extrareticulare au o activitate de fond, dar insuficientă pentru a menține starea de veghe. Acțiunea acestor neuroni se răsfinge la nivelul scoarței cerebrale, în condiții normale, datorită amplificării activității lor în funcție de circumstanță prin influxurile născute la periferice, în centri superiori, sau sub influența directă a unor factori umorali.

Rolul influxurilor senzitivo-senzoriale asupra funcționării sistemului reticulat activator ascendent este primordial întrucât în lipsa completă a lor se observă o stare de somn permanent. Printr-un fenomen de sumă spațială heterosinaptică la nivelul formației reticulate, stimulii somestezici, vizuali, auditivi, olfactivi, visceroreceptivi determină o activare a sistemului ascendent care la rândul lui este activator.

Și stimuli veniți de la nivelul altor formațiuni nevraxiale au importanță în activarea formației reticulate. Astfel, de la corpii ovoidali, cerebel, dar mai ales de la nivelul scoarței cerebrale ajung influxuri la neuroni reticulați influențându-le activitatea. Atât influxurile senzoriale cât și cele corticale își sumează efectele pentru intensificarea acțiunii dinamogene a neuronilor reticulari. Deși toate ariile corticale trimit influxuri către formația reticulată - influențele activatoare cele mai eficiente le au zonele senzitivo-motorii ale feței, frontale, girus cinguli și circumvoluția temporală superioară. Aceste date oferă o bază experimentală la explicarea stării de trezire și de întărire a reacției vigile cu origine mentală.

Dintre factorii umorali care intervin direct în activarea formației reticulate, un rol deosebit îl joacă presiunea parțială a CO_2 (P_{CO_2}). Hipercapnia este un factor ^{care} imprimă electro-cortico-gra-

mai un aspect caracteristic stării de veghe, în timp ce hipocapnia din hiperventilație determină apariția de fusuri și unde lente. De asemenea concentrația sanguină normală a adrenalinei și noradrenalinei se adaugă la acțiunea pe care o au gazele respiratorii din sânge la întreținerea activității de fond a formației reticulate. Este știut faptul că excitațiile senzitivo-senzoriale cu o intensitate puțin mai mare cresc secreția de hormoni medulosuprarrenali, iar aceștia activând sistemul reticulat ascendent întăresc efectele de trezire ale stimulilor respectivi.

Formația reticulată este foarte sensibilă la anestezice. De altfel efectul activator al formației reticulare asupra scoarței cerebrale este printre primele funcții nervoase blocate de către aceste substanțe. Narcoticele, somniferele și tranchilizantele deși își exercită efectul prin acțiune la diverse nivele, influențează în primul rînd activitatea sistemului reticulat ascendent pe care o reduc la un nivel foarte scăzut de funcționalitate.

Trecerea de la starea de veghe la starea de somn, cu toate treptele cunoscute, poate fi rezultatul fie a suprimării stimulilor de trezire fie a dezaactivării formației reticulate printr-un proces special. Există deci două posibilități de influențare a activității formației reticulate ascendente care primește aferențe dinamogene sau inhibitorii și din a căror interacțiune se realizează instalarea unei stări (veghe și somn) și care predomină alternativ.

Problema influenței formației reticulate asupra stării de veghe corticală este mult mai complexă. Veghe nu este numai rezultatul inevitabil al stimulării senzoriale, întrucît reacția de trezire (arousal) se manifestă chiar după distrugerea releelor căilor senzoriale. Această reacție dispăre dacă se produce distrugerea (electrocoagulare) părții înalte din formația reticulată, deși la nivelul scoarței se obțin potențialele evocate prin stimulare normală de trezire. Tot în favoarea complexității mecanismelor respective vine și următoarea constatare: că ne putem trezi din somn, spontan, la o oră voită, sau la soneria unui ceas în timp ce alte zgomote sînt ineficace.

Putem reține deci, că deși datele de fiziologie pe care le deținem explică întrucîtva mecanismele stării de veghe, ele nu pot însă elucida problema conștientului a căror criterii nu sînt încă decît subiective.



Dacă ar fi să sistematizăm rezumativ rolul funcțional al formației reticulate ar trebui să precizăm de la început ca unii neuroni din această structură sînt activați de mai multe tipuri de afe-rențe calitativ diferite, iar alți neuroni nu răspund decît la un tip specific de stimuli. Diversele focare de convergență reticulată au fiecare rețeaua lor polisinaptică fiind în același timp interconectate prin căi de asociație scurte sau lungi. Aceste din urmă conexiuni sînt distribuite longitudinal sau transversal, schițînd uneori o carecare sistematizare, spre exemplu acelea care pornesc și se întorc în cerebel. Această structură neurogenă asigură dispozitivului reticular capacitatea de integrare a numeroaselor informații, de realizare de sinteze pentru a emite un răspuns global la cantitatea și calitatea mesajelor primite.

Din punct de vedere funcțional, în funcție de dispersia nucleilor reticulari se pot distinge două sisteme:

- sistemul reticular descendent care influențează reflectivitatea medulară, controlînd motricitatea și reglînd nivelul de activitate al funcțiilor vegetative;
- sistemul reticular ascendent acționează asupra activității cortexului cerebral imprimînd gradul de vigilență în funcție de variațiile din mediu extern și modificărilor compoziției chimice a mediului intern.

Formația reticulată funcționează prin mecanism de conexiune inversă (feed-back). Spre exemplu, comanda corticală de contracție musculară este realizată și datorită intervenției sistemului reticular facilitator descendent care crește excitabilitatea motoneuronului medular și invers activarea acestor motoneuroni reduce tonusul sistemului facilitator ascendent și astfel se modifică activitatea corticală. În același timp, influențe cortico-activatoare, datorate sistemului reticular ascendent, sînt echilibrate prin influențe reticulo-inhibitoare ale cortexului.

Sistemul reticular ascendent și descendent sînt puse în joc simultan și sinergic în combinații variate ale polarității lor dinamogene sau inhibitoare. Aceasta și explică paralelismul fluctuațiilor nicțomere ale stării de veghe și activității motorii și vegetative.

SOMNUL

Somnul este un act comportamental ciclic (reversibil) determinat de nevoia imperioasă de repaus și concretizat prin suprimarea parțială a sensibilității și funcțiilor conștiente de relație, cu păstrarea celor vegetative. Posibilitatea de revenire imediată din această stare este criteriul fundamental care diferențiază somnul de altă stări de pierdere a reactivității critice (sincopa, coma, hipnoza, absența epileptică și narcoza).

Subiecții privați de somn acuză oboseală și o stare de disconfort. După câteva zile de insomnie, performanțele psihomotorii diminuează, apar semne de oboseală mentală, așa încât somnul pare să aibă un rol reparator al sistemului nervos. Suprimând deci funcțiile de relație cu mediul înconjurător și lăsându-le intacte pe cele vegetative, de întreținere a proceselor vitale, somnul permite refacerea potențialului energetic și funcțional al organismului, în vederea reluării activității sale normale odată cu trecerea la starea de veghe. În acest sens se spune că "nu dormim pentru că simțim obosiți ci pentru a nu ajunge în stare de oboseală".

Oa manifestare periodică de repaus, somnul fiziologic este un fenomen ritmic legat de alternanța zi-noapte și ocupă aproximativ o treime din viața noastră.

Din capitolul anterior s-a reținut faptul că structurile reticulate activatoare de la nivelul trunchiului cerebral au un rol deosebit în condiționarea activității atât în sfera vegetativă cât și în viața de relație. Deci, sistemul reticulat activator descendent are un rol deosebit și în realizarea unor aspecte comportamentale din starea de veghe.

Scăderea activității sistemului reticulat ascendent (dezaactivarea) diminuează tonusul cortical, reduce reflectivitatea și motricitatea spontană, scade tonusul simpatic și îl crește pe cel parasimpatic. Aceste manifestări aparute ca urmare a scăderii activității formației reticulate sînt regăsite în cursul somnului. Cum structurile spinale și corticale au sensibilitate diferită la descărcările reticulare, anumite funcții vor fi mai profund afectate în timp ce altele vor fi mai puțin influențate prin diminuarea activității substanței reticulate. Așa se explică de fapt de ce

funcțiile de relație sînt foarte profund afectate în timp ce funcțiile vegetative sînt mult mai puțin modificate.

Etapele de desfășurare a stării de somn

Faza de adormire

În timp ce starea de veghe susținută și somn instalat se pot identifica cu ușurință, recunoașterea etapelor de trecere de la veghe la somn este mai dificilă de precizat. Dealtfel, aceste etape sînt uneori mai evidente dar alteori se desfășoară cu o rapiditate mai mare și aceasta în funcție de condițiile fiziologice în care se găsește subiectul dat (oboseală, altitudine, etc.). În general, aceste etape care se interpun între starea de veghe și somn sînt cunoscute sub numele de faza de adormire și care din punct de vedere subiectiv se caracterizează printr-o stare de toropeală, apatie, torpoare și în cele din urmă printr-o senzație de plutire. Activitatea voluntară diminuează, vorbitul se aude, dar nu se înțelege ceea ce se vorbește, percepțiile vizuale și auditive devin fără semnificație, mecanismele asociative persistă dar fără participa-re intelectuală.

În această perioadă apar imagini hipnagogice, cu caracter simbolic sau sînt în legătură cu stimulări exterioare. De asemenea pot să apară mioclonii fără semnificație patologică, respirație periodică, mișcări sacadate ale ochilor, căderea pleoapelor etc.

Durata somnului în decursul a 24 de ore este diferită în funcție de vîrstă. Astfel la nou născut, somnul ocupă 22 de ore, la 3 luni 18 ore, la 6 luni 16 ore și descrește apoi după o curbă liniară pentru ca la vîrsta de 20 de ani să cuprindă 8 ore din zi și să se mențină la această valoare în tot cursul vieții. Desigur durata de somn variază de la o persoană la alta (de la 6 la 9 ore) și se desfășoară, după vîrsta de un an aproape exclusiv noaptea.

Trezirea spontană poate fi considerată ca o etapă inversă adormirii.

Starea de somn. Somnul se caracterizează printr-o serie de manifestări particulare somatice și vegetative, iar profunzimea sa este evaluată în funcție de amplitudinea acestor fenomene care îl însoțesc. De obicei se urmărește gradul de excitabilitate a subiectului respectiv, evaluată după intensitatea stimulului senzorial (auditiv, tactil) necesar pentru a provoca trezirea. Un alt indicator al profunzimii somnului îl reprezintă și traseul electroencefalografic.

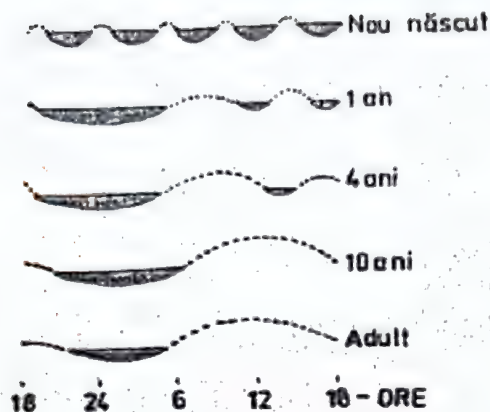


Figura nr. 123
Evoluția alternanței
stării de veghe și somn
la om în cursul dezvoltării
ontogenetice (Kleitman, 1939)

Se observă din figura de mai sus că somnul atinge gradul cel mai ridicat de profunzime către sfârșitul primei ore pentru ca apoi să dească succesiv.

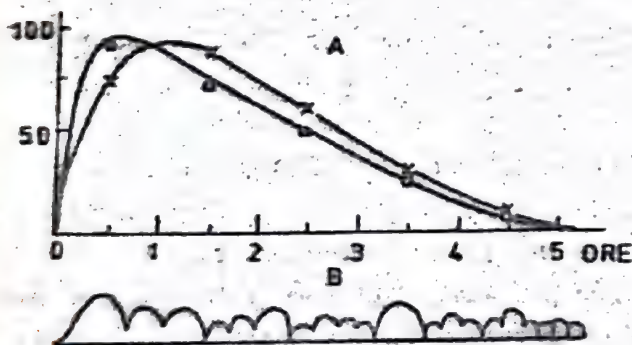


Figura nr. 124 Evoluția
profunzimii somnului.
A. Reprezentarea grafică a
paralelismului dintre evoluția
traseului cu unde alfa (cerculețe) și a
pragului stimulului auditiv
capabil să trezească (x)
Blake și Gerard, 1937).
B. Variația pragului de
excitabilitate auditiv în
cursul somnului nocturn
(Kleitman, 1939).

2 Semne caracteristice somnului

Activitatea motorie. Semnele cele mai caracteristice privind motilitatea organismului în timpul somnului sînt absența mișcărilor spontane și scăderea tonusului muscular. Înregistrările electromiografice pun în evidență o scădere importantă a tonusului de repaus, dar fără ca acesta să dispară complet. Fiecare subiect adoptă anumite poziții caracteristice în timpul somnului și aceasta demonstrează că tonusul muscular este prezent la anumite grupe musculare. Studii actografice pun de asemenea în evidență faptul

oă în timpul somnului nu există decît o imobilitate relativă.

În ceea ce privește activitatea reflexă, se observă că reflexele osteotendinoase sînt deprimare cînd subiectul este bine adormit, în timp ce în faza de adormire aceste reflexe sînt exagerate. Reflexele de apărare (flexiune) persistă lung timp la subiectul adormit.

Controlul cortical al anumitor mișcări automate este foarte scăzut sau chiar suprimat în cursul somnului. De asemenea, mai ales în perioada de somn profund, se observă o inversare a reflexului cutanat plantar (Babinski), o accentuare a reflexului de prehensiune, etc. Toate acestea fapte probează tocmat dîminuarea activității corticale, care caracterizează starea de somn.

Manifestări vegetative. Modificările activității organelor interne în cursul somnului sînt mai puțin evidente, așa încît, aprecierea lor se realizează adesea cu dificultate. Această dificultate este cu atît mai pronunțată cu cît în majoritatea cazurilor ele se suprapun peste variațiile nictemerale ale funcțiilor vegetative. În general, în timpul somnului se produce o scădere a tonusului simpatic și o creștere a celui parasimpatic. Astfel, în activitatea aparatului cardiovascular se observă atît o scădere a frecvenței cardiace cît și a presiunii arteriale. În ceea ce privește circulația sîngelui în diversele regiuni ale organismului se constată o creștere a circulației superficiale însoțită de modificarea repartiției sîngelui în teritoriul visceral.

Secreția sucului gastric scade foarte mult în timpul somnului în timp ce la trezire se observă o creștere bruscă. Crește cantitatea de sudoare secretată și aceasta pentru realizarea mai ales a fenomenelor de termoliză.

Frecvența și amplitudinea mișcărilor respiratorii se modifică de asemenea în cursul somnului, avînd drept rezultat creșterea presiunii parțiale a CO_2 din aerul alveolar.

Manifestări electroencefalografice în cursul somnului

Inițiate în urmă cu aproximativ 50 de ani, studiile electrofiziologice din cursul somnului au adus date prețioase pentru elucidarea și sistematizarea diferitelor faze ale somnului, iar în momentul de față reprezintă un instrument de lucru foarte prețios în studierea somnului patologic. Coroborarea datelor electroencefalografice cu acelea obținute prin înregistrarea concomitentă (metoda poligrafică) a activității unor alte organe reprezintă o metodă larg utilizată atît pentru precizarea tulburărilor de somn cît și în urmărirea efectelor terapiei întreprinse. Traseele electroencefalo-

grafice arată o evoluție continuă de fusuri și unde lente (delta) în cursul somnului, apărând însă aspecte tranzitorii, particulare. S-a pus în evidență că aspectul electroencefalografic, caracteristic pentru cea mai mare parte a perioadei de somn, este întrerupt de perioade cu un traseu foarte asemănător cu cel înregistrat în stare de veghe. Datorită acestui fapt se descriu astăzi, din punct de vedere electroencefalografic și comportamental, două tipuri de somn:

- somnul lent;
- somnul rapid

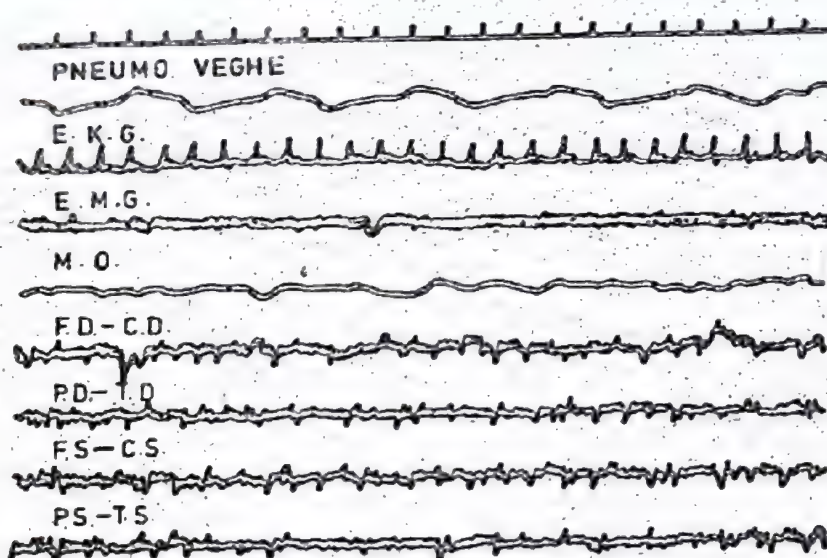
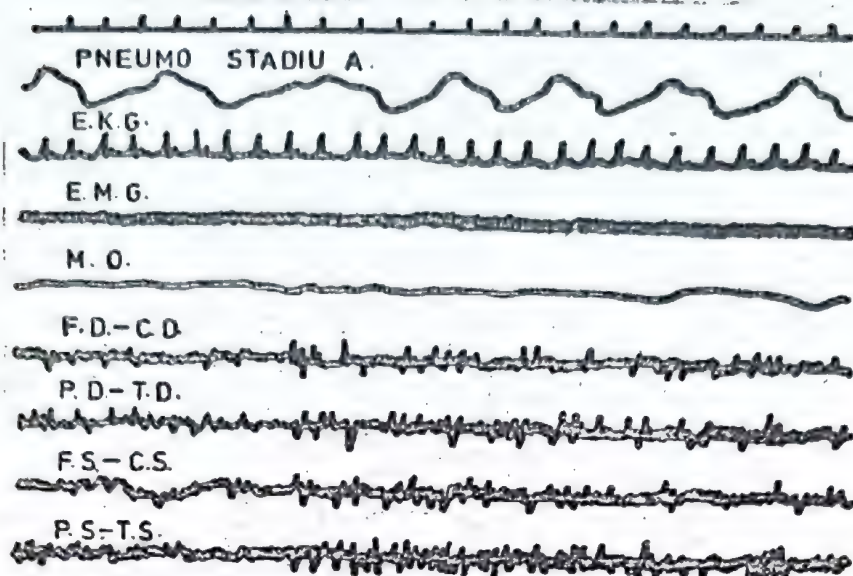


Figura nr. 125 Traseu poligrafic de veghe.

Pneumo = pneumograma
EKG = electrocardiogramă
EMG = electromiogramă
MO = mișcarea globilor oculari
Derivații electroencefalografice (FD - CD;
PD-TD; FS-CS; PS-TS).

Somnul lent este numit și "clasio" pentru că el a rămas pentru o lungă perioadă de timp singurul descris. Acesta se caracterizează prin manifestări electroencefalografice descrise în stadiile lui Loomis - fusuri și unde lente. Stradiu respectiv coincide cu mișcări lente și pendulare ale ochilor, menținerea tonusului muscular - în mod particular la mușchii cefei. Fusurile și undele lente se înregistrează în special în regiunile frontale și asociative.

Somnul rapid mai este numit și somn paradoxal (Jouvet) întrucât așa după cum am arătat el se însoțește de un traseu electroencefalografic asemănător cu cel înregistrat în starea de veghe. În această perioadă, tonusul muscular este complet dispărut, apar miș-



126

Figura nr. Inregistrare poligrafică de somn. Stadiul A

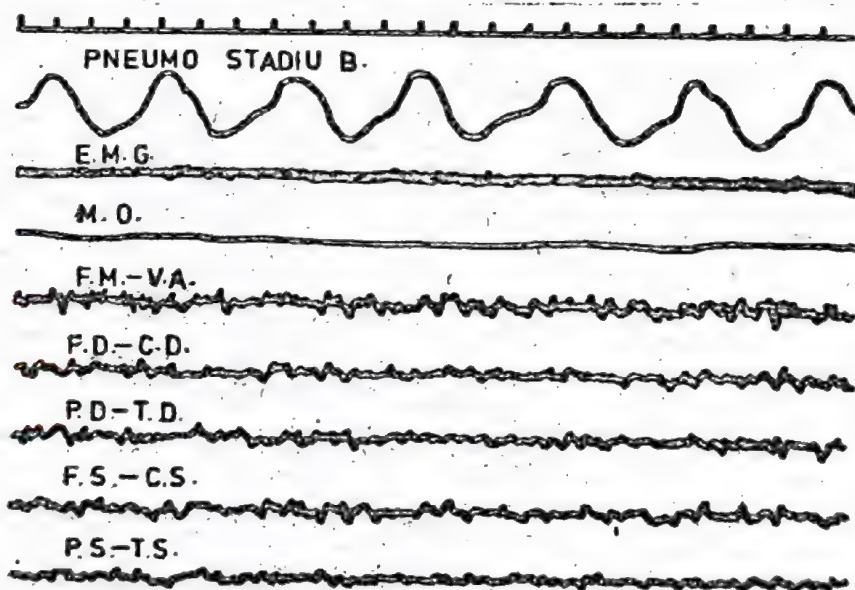


Figura nr.127 Inregistrare poligrafică de somn. Stadiul B

cări frecvente și rapide ale globilor oculari, și modificările cardio-respiratorii cele mai marcate.

Somnul paradoxal reprezintă aproximativ 18-22 % din durata totală a somnului din cursul nopții, apare după o perioadă mai mult sau mai puțin lungă de somn lent, mai ales către dimineață. Aceste perioade durează 5-30 minute, se repetă de mai multe ori în cursul somnului la perioade de aproximativ 90-120 minute.

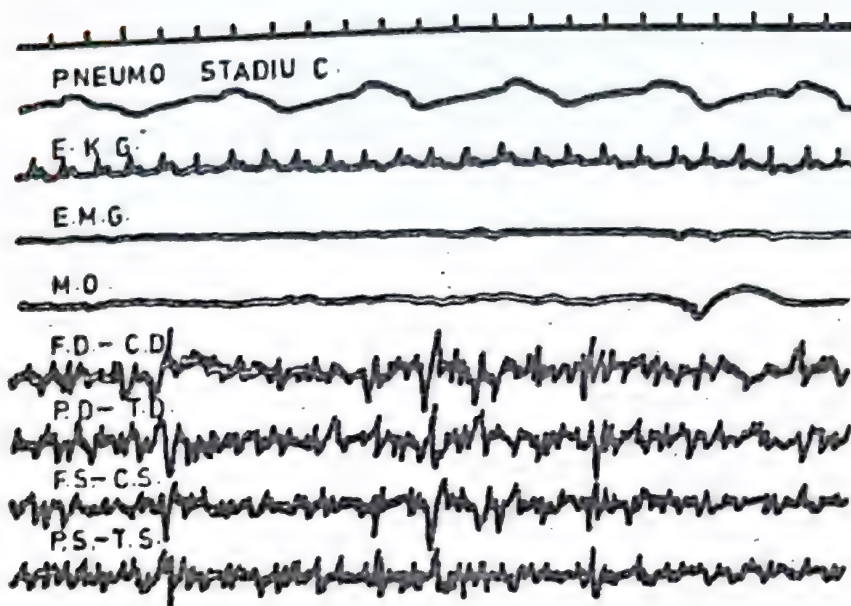
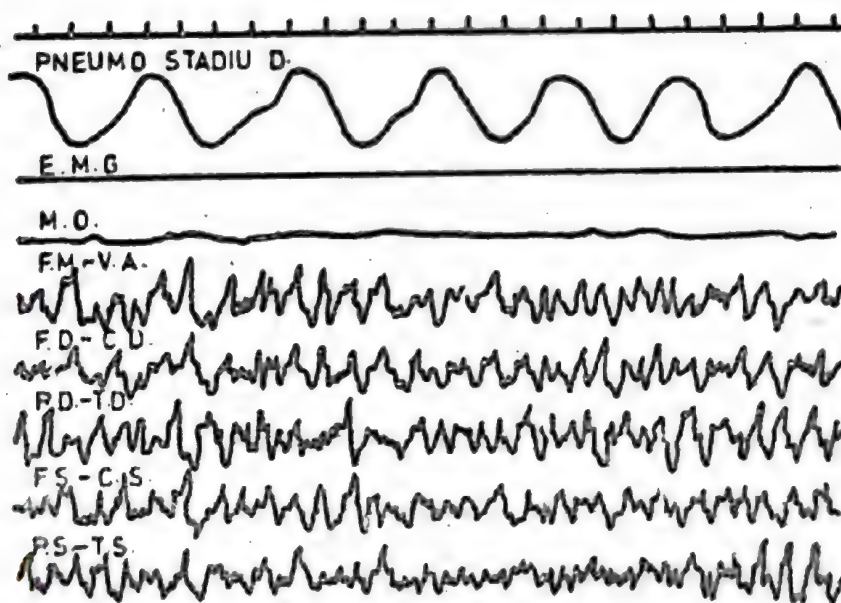


Figura nr.128 Inregistrare poligrafică de somn.Stadiul C



129
Figura nr. Inregistrare poligrafică de somn. Stadiul D

În timp ce instalarea somnului lent se face lent așa după cum am văzut că se trece prin stadii diferite, somnul paradoxal survine brusc în 1-2 secunde.

Somnul paradoxal este profund, pragul de trezire comportamentală este mult mai ridicat față de somnul lent. În această pri-

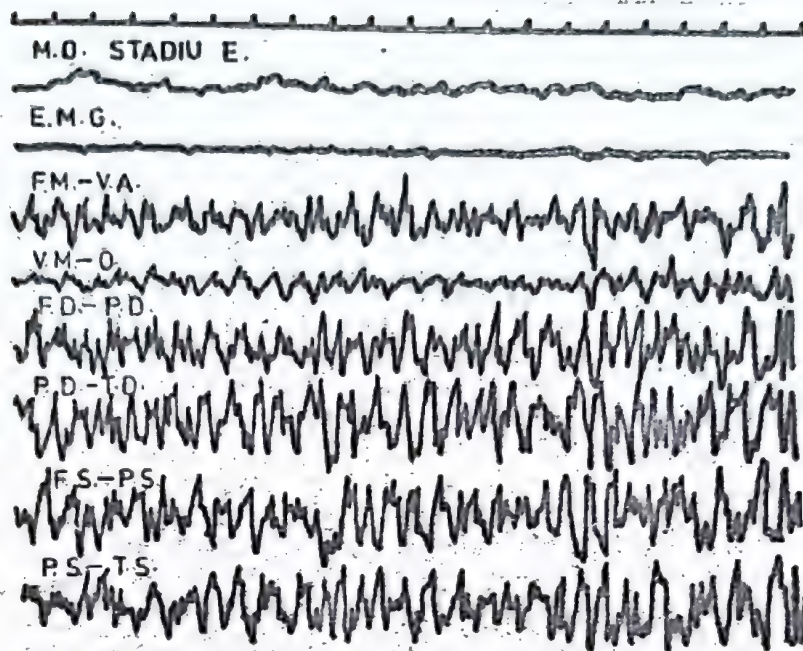


Figura nr.130 Inregistrare poligrafică de somn.
Stadiul E.

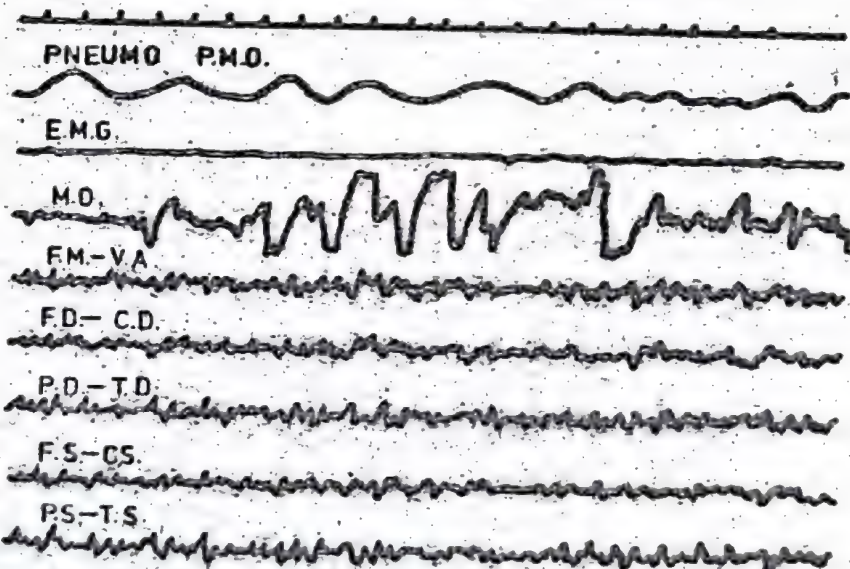


Figura nr.131 Inregistrarea poligrafică de somn.
Fază de mișcări oculare.

oacă se produc visele întrucît dacă se trezește un subiect în timpul somnului paradoxal, el este capabil aproape de fiecare dată să descrie visul.

Deci somnul lent și somnul rapid sînt două etape diferite care

au substrat morfologic morfologic și mecanism de apariție diferit.

Clasic, somnul lent prezintă patru stadii cu aspect particular din punct de vedere electroencefalografic și comportamental.

Prima fază este de adormire; se caracterizează prin alternanța de ritm alfa cu ritm rapid și de voltaj scăzut, este faza de somn lejer.

Faza a doua de somn confirmat se traduce electroencefalografic prin apariția de fusuri pe un fond încă de activitate rapidă. În această fază vigilența este foarte coborâtă, iar stimulii auditivi chiar dacă nu sînt capabili din punct de vedere al intensității să producă trezirea se înscriu pe EEG prin două sau trei unde lente și de amplitudine mare (complexul K).

Stadiul trei este de somn profund, caracterizat prin apariția de unde delta lente în timp ce fuzurile își fac prezența din ce în ce mai rar. În această perioadă doar anumiți stimuli sînt capabili să trezească organismul din somn; cum ar fi strigarea pronumelui sau strigătul copilului pentru mamă.

Faza a patra cunoscută și sub numele de fază de somn profund, cu prag ridicat de trezire, se însoțește de un traseu mai ales cu unde lente.

Unii autori consideră somnul paradoxal ca al cincilea stadiu al somnului nocturn. Însă în cursul somnului, această fază de somn paradoxal nu este precedată de fiecare dată de toate etapele descrise anterior. Astfel, după ce trece prin toate fazele, somnul lent este întrerupt de 5-6 ori de perioade de somn paradoxal. Aceste perioade de somn lent și paradoxal formează un ciclu de somn.

Efectele fiziologice ale somnului

Somnul are două efecte principale: primul se răsfrînge asupra neuronilor însiși, iar al doilea tip de efecte se repercutează asupra altor structuri din organism. Desigur efectele asupra neuronilor sînt de departe cele mai importante pentru orice persoană. Starea de veghe prelungită se însoțește de o perturbare progresivă a proceselor de atenție și a manifestărilor comportamentale a subiectului respectiv. Din viața de toate zilele se observă că răspunsul organismului față de stimuli din mediu, devine din ce în ce mai greu (perioadă de latență mai mare, amplitudine redusă) către sfîrșitul zilei (perioadei de veghe). În același timp se instalează o stare de iritabilitate sau chiar manifestări de tip psihotic dacă perioada de veghe se prelungește mai mult timp. Din aceste exemple putem



trage concluzia că somnul restabilește "echilibrul" între diferitele părți ale sistemului nervos central. Este probabil ceva foarte asemănător cu ceea ce se întâmplă și în computerele electronice, revenirea gradată la "base line" (momentul zero) după o lungă perioadă de lucru. În absența oricăror probe funcționale sigure, pe baza doar a modificărilor psihologice cunoscute se poate trage aceeași concluzie, că somnul readuce funcțiile sistemului nervos la capacitățile plenare.

Asupra funcțiilor somatice, somnul nu are decât efecte moderate, ele fiind rezultatul modificărilor în activitatea sistemului nervos și se manifestă așa după cum am arătat prin scăderea excitabilității. De asemenea, după cum s-a văzut în timpul stării de veghe activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic este exaltată, în același timp impulsurile nervoase cu destinație musculară somatică sînt crescute în vederea realizării unui tonus crescut al musculaturii scheletice. Spre deosebire de starea de veghe în timpul somnului activitatea simpatică este scăzută, dar tonusul parasimpatic este ocazional crescut. Astfel, în cursul somnului presiunea arterială scade, frecvența pulsului este mai joasă, vasele outanate se dilată, uneori activitatea tractului gastrointestinal crește, iar mușchii intră într-o stare de relaxare completă. În același timp metabolismul bazal scade cu aproximativ 10-20%

Mecanisme de producere a somnului

Datele clasice descriu sistemul reticulat ca reprezentînd numitorul comun atît al proceselor din cursul somnului cît și al starea de veghe. Astfel, creșterea excitabilității sistemului reticulat activator este însoțit de comportament caracteristic stării de veghe și dezincronizare electroencefalografică în timp ce scăderea excitabilității determină apariția somnului sau comă cu sincronizare EEG.

Cercetări mai recente au pus în evidență că în sistemul reticulat există anumite zone care prin stimulare produc desincronizare electroencefalografică dar care nu se suprapun zonelor care induc comportamentul de veghe. În consecință se consideră sistemul reticulat ca fiind, format din mai multe regiuni care au rol în reglarea diferitelor stări comportamentale din timpul somnului și stării de veghe. Totuși, pentru realizarea stării normale de veghe la animalul intact, sistemul reticular trebuie privit, ca o unitate, funcțională.

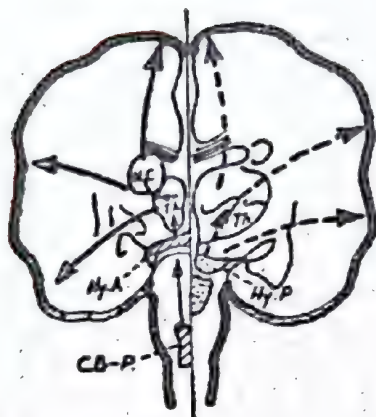


Figura nr. 132 Schema mecanismelor reticulo-corticale ale veghe și ale somnului lent. Linii continue=sistemul de veghe formația reticulată - hipotalamus posterior - talamus median - Linii continue = sistemele hipnogene de sincronizare: centrul bulbo-pontin, hipotalamusul anterior, talamusul median și nucleul caudat (după Passouant și colab., 1967).

Aș vâsut că starea de veghe este rezultatul proiecțiilor difuze corticale a influxurilor prin intermediul sistemului reticulat activator ascendent. Se pune atunci întrebarea : somnul este un fenomen pasiv, rezultat al lipsei de activitate a acestui sistem sau există un alt sistem a cărui activitate este antagonică primului? În acest din urmă caz, somnul se consideră a fi un fenomen activ, rezultat al activității neuronale din diversele regiuni ale sistemului nervos central.

Somnul privit ca un fenomen pasiv era interpretat, chiar după evidențierea sistemului reticulat activator, ca un proces de deafferentare a cortexului cerebral. În aceste condiții nu s-a putut explica însă ritmicitatea sa zilnică.

Tot mai mulți cercetători cred astăzi că somnul este un fenomen activ întrucât excitarea unor anume regiuni din ENC (zone sau centru) produce alături de sincronizare electroencefalografică și semne comportamentale de somn. Dintre aceste zone unele au rol în producerea somnului lent, iar altele pentru somnul profund.

Structuri nervoase responsabile de apariția somnului

Numeroase date experimentale evidențiază rolul unor structuri nervoase în inducerea comportamentului de somn și a componentelor sale electroencefalografice. Acestea ar avea rol de modulare activă a tonusului reticular și cortical, prin influențe ascendente și descendente.

Dintre structurile cu rol în apariția somnului cu unde lente (structuri sincronizante) amintim: diencefalul, trunchiul cerebral, zona bazală a creierului anterior, etc.

Zona diencefalică responsabilă de inducerea somnului se află lateral de pars intermedia, cuprinzând și o parte din nucleul intralaminar. Această arie a fost numită zonă hipnogenă, atribuindu-se rol de inhibiție a sistemului reticular activator ascendent. Dacă se stimulează acest centru al somnului (în anumite condiții) apar o serie de manifestări caracteristice stării de somn însoțite de sincronizare EEG.

O altă zonă responsabilă de apariția sincronizării electroencefalografice se află în formația reticulată a trunchiului cerebral la nivelul nucleului și tractusului solitar și nucleului reticular ventral. Acțiunea hipnogenă a acestor structuri pare să se exercite fie direct, inhibând SRA fie indirect, contracarând influențele excitatorii ale acestui sistem la un nivel mai înalt sau în sfârșit antrenând structurile sincronizatoare diencefalo-corticale.

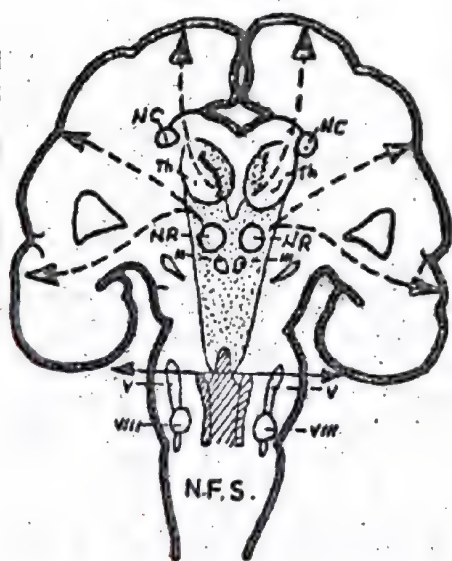


Figura nr. 133

- Diagrama structurilor implicate în fenomenele de sincronizare și desincronizare.
 - Sistemul reticulat activator ascendent și sistemul reticulat talamic (săgeata întreruptă)
 - sistemele de sincronizare bulbo-pontin și talamic (hașurat).
- N.C. - nucleul caudat; NR - nucleul roșu; Th - talamus; NFS - nucleul fasciculus solitar (după Passouant și colab., 1967).

Zona bazală a creierului anterior este de asemenea capabilă să producă fenomen de sincronizare electroencefalografică. Date recente au pus în evidență că stimularea zonei bazale a creierului anterior produce inhibiția neuronilor din sistemul reticulat activator ascendent. De fapt acest centru are o importanță mai mare în inducerea fenomenelor caracteristice somnului decât ceilalți centri răspunzători de procesul de sincronizare electroencefalografică.

Regiunea preoptică, parte componentă a zonei bazale a creieru-

lui anterior, ar primi aferențe hipnogene de la cortexul temporal (piriform și prepiriform) și de la cortexul frontal (regiunea orbitară sau cingulară anterioară). De la nivelul acestei răspîntii pornește o cale hipnogenă, care prin intermediul hipotalamusului lateral ajunge în formația reticulată mezencefalică. Astfel, zona bazală a creierului anterior ar realiza legătura cu centrul bulbar de sincronizare, amintit mai sus.

În afara acestor centri cu rol în declanșarea și menținerea stării de somn, au mai fost incriminate și alte zone nevraxiale cum ar fi nucleul caudat, cortexul cerebral, etc.

Structuri nervoase responsabile de somnul paradoxal

După cum am văzut în timpul perioadei de somn paradoxal apar o serie de manifestări care reclamă intervenția a numeroase căi nervoase.

Centrul care declanșează somnul paradoxal este localizat în formația reticulată pontină de unde și numele de somn rombencefalic. Se vor prezenta în continuare structurile care sînt necesare pentru desincronizarea electroencefalografică, mișcărilor rapide ale globilor oculari, hipotonia musculară.

S-au descris doi nucleii cu importanță particulară pentru desincronizarea EEG din cursul somnului paradoxal: nucleul reticularis pontis oralis și nucleul reticularis pontis caudalis.

Lezarea acestor nucleii determină dispariția fazelor de somn paradoxal fără să modifice cu nimic somnul lent. Fenomenul de activare corticală din această fază a somnului se pare că se realizează pe aceleași căi prin care se produce și "arousal reaction". Mișcărilor rapide ale globilor oculari sînt în timpul somnului paradoxal sînt dependente de nucleii vestibulari care la rîndul lor sînt în legătură cu centrul de comandă din mezencefal.

Inducerea hipotoniei musculare este legată de activitatea de la nivelul nucleului "locus coeruleus". Hipotonia musculară se realizează prin inhibiția reflexelor mono și polisinaptice medulare.

Din datele prezentate anterior rezultă că în timp ce structurile responsabile pentru somnul rapid sînt bine delimitate la nivelul protuberanței, formațiunile nervoase capabile să producă somnul lent sînt mai puțin conturate, de asemenea, că somnul paradoxal reprezintă sigur expresia unui proces activ.

Mecanisme neurochimice implicate în somn și starea de veghe

Preocupări în această direcție există încă din antichitate, cînd pe baza unor observații s-au emis diverse ipoteze, dominate de nota mistică a vremii. Una dintre acestea consideră instalarea

somnului ca o consecință a retragerii sîngelui din vase (Alomson).

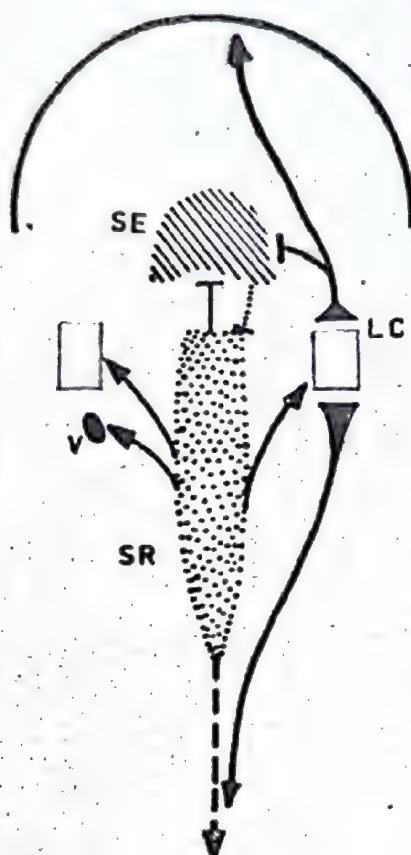


Figura nr. 134 Reprezentarea schematică a structurilor responsabile de producerea etapelor somnului.
- Zona punctată - sistemul rafeului (SR), responsabilă de declanșarea somnului lent;
- în negru - locus ceruleus (L.C.), responsabil de inhibiția totală a tonusului muscular (săgeata continuă descendentă) din timpul fazei paradoxale.
- zona hașurată - sistemul de veghe mezencefalic. Săgețile dintre SR și LC explică declanșarea somnului paradoxal de către somnul lent (Jouvet, 1967).

Această ipoteză este preluată ulterior atribuindu-se arterelor de la nivelul gâtului, în virtutea acestui fapt, numele de artere carotide (acestea, fiind capabile să realizeze o irigare mai bogată sau mai precară a creierului, ar determina starea de veghe și respectiv de somn).

La începutul secolului nostru s-a atribuit CO_2 rol hipnogen iar ulterior a fost incriminată o hipnotoxină necesară pentru a se induce somnul (Pieron, 1912). Abia în ultimii ani s-a izbutit să se izoleze din sîngele venos cerebral al iepurilor o substanță de natură proteică (Monnier și colab. 1964), care injectată apoi intravenos sau în ventriculii cerebrali la alte animale a determinat instalarea somnului pentru o perioadă de timp. Această substanță a cărei structură chimică nu a putut fi încă precizată, a fost numită sugestiv- factorul hipnogen delta.

Concomitent cu aceste studii care au pus în evidență acest factor hipnogen în sîngele efluent cerebral, cercetările întreprinse de grupul condus de Papenheimer studiază prezența unor eventuali factori hipnogeni în lichidul cefalorahidian. Acești cercetători

au identificat în lichidul cefalorahidian al caprelor private de somn o proteină cu greutate moleculară mică (factorul S).

Această substanță administrată la șobolani au crescut semnificativ durata somnului, dublată de scăderea activității motorii pentru o durată de aproximativ 6 ore. Substanța respectivă este diferită de toate celelalte substanțe mediatore din creier care-și dispută în prezent candidatura ca factori umorali ai somnului. Dintre acestea fac parte în primul rând acetilcolina avînd acțiuni neurosedative și hipnogene. Este știut faptul că formațiunile encefalice sînt foarte bogate în acetilcolină, de asemenea că pentru eliberarea acestui mediator, Ca^{++} este absolut necesar. Rolul Ca^{++} în mediația colinergică din timpul somnului a fost demonstrat indirect de Marinescu, Sager, și Kreindler care au semnalat efectele hipnogene produse de administrarea intraventriculară de Cl_2Ca . Principali factori folosiți pentru codificarea chimică și echilibrul funcțional de către creierul uman sînt acetilcolina și noradrenalina. Prezența în cantități mari atât a enzimelor formatoare cît și inactivante pentru cele două substanțe mediatore, dublată de acțiunile lor antagonice la nivelul diverselor teritorii cortico-subcorticale constituie argumente în favoarea unui asemenea punct de vedere.

Interesant este faptul că noradrenalina, ca și adrenalina de altfel acționează nu numai în sens activant la nivelul formației reticulate mezencefalo-diencefalice ci și în sens invers, inhibitor în teritoriul reticular pontin. S-au acumulat numeroase date care precizează că DOPA, noradrenalina și adrenalina sînt implicate în desfășurarea somnului paradoxal.

În prezent, datorită cercetărilor lui Jouvét și colaboratorii săi se admite că spre deosebire de faza paradoxală (profundă) a somnului care pare a fi predominant catecolaminică, somnul superficial (lent) s-ar datora serotoninei (hormonul somnului). Între catecolamine și serotonină se pare că există un sinergism metabolic și funcțional. De reținut că monoaminoxidaza (MAO) este principala enzimă degradativă a ambelor amine biogene și că efectele lor hipnogene se însumează pentru a permite trecerea de la somnul superficial la faza sa profundă.

Somnul ca fenomen activ se datorează, după Jouvét, acțiunii inhibitorii succesive a serotoninei și catecolaminelor din trunchiul cerebral, mai exact din nucleii pontoreticular oral și caudal al formației reticulate pontine.

Abolirea activității conștiente corticale în somnul fiziologic s-ar datora după această concepție inhibării formației reticulate activatoare ascendentă de către acești nuclei cu participarea serotonininei și catecolaminelor, ca factori determinanți a intrării în stare de hiperactivitate a sistemului hipnogen ponto-reticular. Fenomenul de suprimare temporară a funcțiilor conștiente de relație din cursul somnului nu înseamnă așadar lipsa de activitate cerebrală sau simplă deaferentare produsă prin blocarea pasivă a sistemului reticulat activator ascendent de către hipnotoxinele fatigante cum se credea altădată. Putem considera deci somnul că este un proces neurochimic activ la care participă aminele biogene inhibitorii de la nivelul trunchiului cerebral cu răsunetul corespunzător atât ascendent cât și în sens descendent.

Dintre celelalte substanțe biologice active prezente în țesutul cerebral, acidul gama amino-butilic (GABA) rezultat din decarboxilarea acidului glutamic, deși concentrația sa crește în timpul somnului grăbind apariția de unde lente caracteristice primei faze a acestuia, ar acționa prin derivatul său hidroxilat și gamabutiolactona prevăzută cu acțiuni inhibitorii mai puternice.

De un interes teoretic și practic crescând se bucură în ultimul timp nucleotidele ciclice, ca mesager biochimic posibil al efectelor neurohormonale emise de catecolamine, serotonină și hormoni în general. În timp ce acțiunile centrale ale catecolaminelor par mediate la nivel neuronal de AMP ciclic, ale acetilcolinei se realizează cu participarea GMP-ciclic. S-a observat mai întâi că privarea de somn paradoxal se însoțește de creșterea conținutului în adenosină a creierului, iar administrarea adenosinei în ventriculii cerebrali este urmată de apariția somnului cu particularitățile comportamentale și electrice caracteristice (Haulică și colab. 1977).

Privațiunea de somn este utilizată astăzi ca metodă de studiu în scopul descifrării bazelor metabolice și umorale ale somnului. La voluntari s-a putut prelungi privațiunea de somn până la 264 ore. Dezechilibrele metabolice și alterările histochimice care survin se aseamănă foarte mult cu cele descrise în bolile mintale.

Din această foarte succintă trecere în revistă a factorilor neuronalii implicați în apariția stării de somn, rezultă că deși nu s-a făcut încă pasul hotărâtor în domeniul cunoașterii mecanismelor biochimice intime de producere a somnului, există suficiente date experimentale care pot fi utilizate ca bază de plecare pentru

cercetări viitoare.

Visele

Pînă nu de mult visele erau considerate ca parte integrantă a somnului. S-a observat însă că din punct de vedere electroencefalografic, visul reprezintă o adevărată stare de veghe corticală, poate cea mai intensă, care contrastează cu intensitatea suprimării stării de veghe.

Din punct de vedere psihologic, visele reprezintă o trezire exclusivă în lumea interioară (o evocare a unor trăiri proprii) spre deosebire de starea de veghe care deschide subiectului porțile către lumea exterioară.

După cercetările întreprinse de Jouvet (1962) s-a întrevăzut o strînsă legătură între faza paradoxală a somnului și activitatea onirică. S-au descris ulterior numeroase corelații electroencefalografice și comportamentale (mișcările rapide ale globilor oculari) între somnul paradoxal și vise. Nu se poate pune însă semnul egal între somnul profund și vise întrucît nu se visează de fiecare dată cînd apare faza de somn profund. De asemenea, fătul și noul născut visează deși nu au încă amintiri. În acest context se crede că structurile nervoase, responsabile cu activitatea onirică sînt organizate precoce dar funcționează "în gol" atît timp cît copilul nu are bagaj de amintiri. Astfel, somnul paradoxal îmbracă aspectul de arhisomn, în timp ce somnul lent de neosomn cu rol în mod deosebit de a pune în repaus complet activitățile intelectuale.

Se pot considera deci visele ca o formă de activitate mentală din cursul somnului. În acest fel amintirile immagazinate în stare inconștientă în creier și care fac să reapară solicitările umorale sau excitațiile intero, extero, proprioceptive sau nociceptive încă eficace în ciuda repausului senzorial.

În stare de veghe, nenumărate mesaje nervoase, ori care ar fi natura lor, se suprapun capitalului senzitivo-senzorial rezidual, se organizează în sistemele specifice și se asociază într-o ordine logică. În cursul somnului, modificările produse dezorganizează aceste funcții cerebrale și le fac tributare hazardului imprimînd viselor caracter de instabilitate, bizarerie și incoerență.

Starea de vis este acompaniată de un oarecare grad de cunoștință, susceptibil să lase urme mai mult sau mai puțin importante și durabile în memorie.

În aceste circumstanțe, s-a ivit întrebarea dacă faza paradoxală trebuie să fie inclusă ca parte integrantă a somnului. Răspunsul poate fi dublu, întrucât anumite aspecte comportamentale și absența totală a vigilenței îi conferă atribute de stare de somn în timp ce aspectul electroencefalografic este foarte apropiat de cel de vigilență activă.

Starea de vigilență

După trezirea spontană sau provocată apare starea de vigilență. Vigilența, după Head, reprezintă un nivel foarte ridicat de eficacitate fiziologică a organismului și care îi dau posibilitate acestuia să fie informat cu tot ce se întâmplă în mediul extern și intern în vederea adaptării la circumstanțele în care se găsește.

În vorbirea curentă, a fi în stare vigیلă înseamnă a urmări foarte de aproape evenimentele care îl privesc (atenție) în vederea unui eventual răspuns (reacția de alertă) sau care îi acordă posibilitatea de a pregăti cu grijă ceea ce are de făcut. În acest context, starea de veghe prezintă grade diferite de vigilență care se întind de la repausul vigیل (destindere, relaxare) până la cea mai înaltă concentrare mintală.

Mecanismul stării vigيلة se confundă cu al stării de veghe.

Ceea ce trebuie de menționat este faptul că formația reticulată prin mecanisme de feed-back gradează vigilența în funcție de stimulii din mediul extern, de activitatea somatică și vegetativă, de modificările compoziției chimice a mediului intern, etc. Putem grupa astfel factorii care intervin în realizarea stării vigيلة în două grupe: senzitivo-senzoriali ca urmare a recepționării diversilor stimuli și hormonal-umoralii dintre care intervenția adrenalinei este capitală.

Așa după cum am văzut, formația reticulată nu intervine în exclusivitate la realizarea stării de veghe, ea se comportă ca un colec-tor al nenumăratelor mesagii ascendente în vederea activării cortexului cerebral, dar în același timp ea primește influențe corticale care își exercită rol de supremație. Telesencefalul nu răspunde pasiv la incitațiile activatoare ale formației reticulate, el participă prin activitatea sa la producerea stării de veghe.

Si alte structuri participă la apariția stării de veghe și la întreținerea ei. Dintre acestea un rol important îl are hipotalamusul posterior.

Periodicitatea nictemerală a stării de veghe și somn.

Așa după cum știm starea de veghe și somn se realizează la ho-

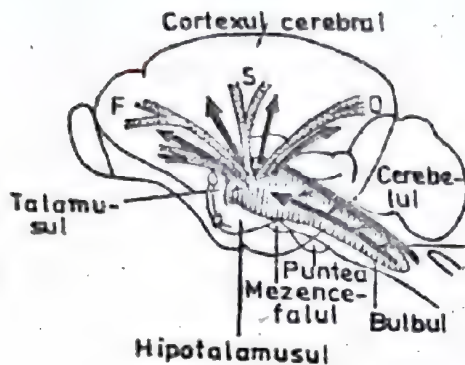


Figura nr. 135

Schema sistemului responsabil de starea de veghe la pisică.

- zona hașurată (FR) bulbo-ponto-mezencefalică - primește mesaje prin colaterale ale căilor ascendente ale sensibilității și trimite influxuri activate la nivelul întregului cortex cerebral (săgeți negre).

- Săgețile punctate indică posibilitățile de influențare a activității FR bulbo-mezencefalice prin influxuri venite din ariile frontale (F), somestezice (S) și occipitale (O) ale scoarței cerebrale.

neeterne datorită ritmului solar așa încît majoritatea oelor care sînt în stare de veghe în cursul zilei, dorm noaptea. Acest ritm este mai puțin evident în așa zisele animale nocturne. La om, viața în colectiv, obișnuințe sociale și individuale, împrejurări zilnice fac să varieze orarul somnului.

De fapt alternanța stării de veghe și somn se înscrie într-un aspect mult mai general al așa numitelor ritmuri nictemerale sau circadiane. La mamifere, în afara de alternanța stare de veghe-somn, a variațiilor periodice a activității motorii și intelectuale, consecință a acestora, se cunosc în jur de patruzeci de alte ritmuri. Dintre acestea menționăm pe cel al temperaturii centrale, frecvenței cardiace și respiratorii, consumul de oxigen, metabolismul de bază, nivelul glicemiei, eliminările urinare, sudorației, secreției cortic-suprarenale, viteza de multiplicare a celulelor în diverse țesuturi, etc.

Schematic putem distinge două tipuri de ritmuri zilnice:

- ritmuri exogene, întreținute de variațiile nictemerale ale factorilor din mediul extern;

- ritmuri endogene, întreținute de organismul însăși. Totul se petrece ca și cum un "orologiu intern" reglează periodicitatea circadiană a funcțiilor. "Orologiul intern" se derulează în raport cu timpul astronomic.

Totuși factorii din mediul extern au o importanță deosebită pentru aceste ritmuri endogene. Astfel, la oamenii care au rămas o perioadă mai lungă de timp în subteran s-a produs un defazaj progresiv a mai multor ritmuri raportate la perioada de 24 de ore a timpului local. Factorii din mediul extern se comportă ca sincronizatori, ei nu creează ritmuri biologice dar le subordonează ritmului nictemeral (solar). Viața socială este pentru om cel mai puternic sincronizator, integrând fazele de activitate și cele de repaus în perioada de 24 de ore, repartizându-le pe baza alternanței zi-noapte cu ajutorul ceasului. Cel mai elocvent exemplu este dat de activitatea oamenilor în regiunile acvatice unde lumina solară este aproape continuă.

Deci, expresia de "orologiu intern" nu poate avea sens fiziologic întrucât nici un mecanism nervos sau umoral nu poate crea singur ritmuri circadiene. Acestea sînt autoîntreținute în fiecare celulă, țesut sau organ dar ele contractează diferite legături între ele.

Alternanța între starea de veghe și somn este cel mai evident ritm în ceace privește periodicitatea zi-noapte.

Starea de veghe și conștientă

Conștientă este sentimentul pe care îl are orice subiect despre mediul extern, organismul său, de "Eu" său. Cunoașterea lumii externe este rezultatul activității reflectorie a organelor senzoriale care sînt capabile să recepționeze excitanții din mediu și să-i transforme în senzații (cortexul cerebral). În funcție de semnificația lor, motivație și graul de repetiție, acestea vor fi integrate prin atenție, interes și judecată înainte de a fi memorizate. Recunoașterea corpului și a componentelor sale este rezultatul unor senzații subconștiente sau extraconștiente interne (cinestezice) și externe care conferă fiecărui individ imaginea propriului organism și de asemenea îi furnizează informații asupra comportamentului față de sine însuși și față de mediul în care trăiește. Prin conștientă "Eu-lui" se înțelege capacitatea de gândire, cu raționamentul și logica proprie, cu deducțiile creatoare ale vieții interioare și de conducere a actelor voluntare. Toate aceste procese au cea mai înaltă manifestare sub forma limbajului vorbit sau scris, specific numai omului. Aceste stări majore ale conștientă sînt produsul activității nervoase cele mai superioare care fac posibilă gândirea, ideea și inteligența pe baza informațiilor stocate a integrării și a prelucrării lor.

Rezultă că între starea de veghe și conștiință există legături foarte strânse întrucât una din manifestările de bază ale somnului este tocmai ruperea temporară a organismului de lumea exterioară.

Starea de veghe este un fenomen fiziologic cu substrat morfologic, localizat la nivelul creierului în timp ce conștiința este un fenomen psihologic fără substrat morfologic dar care este rezultatul celor mai înalte procese de integrare nervoasă.

CEREBELUL

Structură generală și împărțire

Cerebelul, la mamifere, este format dintr-o parte mediană - vermisul - și două mase laterale - emisferile cerebelose ; primul era considerat că reprezintă paleocerebelul și ultimile - neocerebelul ; funcțional, se atribuia vermisului rol în statică și emisferelor - în controlul mișcărilor voluntare. Această împărțire longitudinală a cerebelului prezintă valoare descriptivă deosebită, dar nu corespunde dezvoltării filogenetice și diferențierii funcționale atribuite, ceea ce a determinat înlocuirea sa prin altele mai corespunzătoare.

Studiile de anatomie comparată și cercetările privind dezvoltarea onto-și filogenetică a structurilor cerebelului și a conexiunilor acestora cu alți centri nervoși au dus la împărțirea cerebelului propriu-zis în două părți fundamentale - lobul flocculo-nodular și corpul cerebelului, precum și la împărțirea ultimului în doi lobi - lobul anterior și lobul posterior (fig. 136).

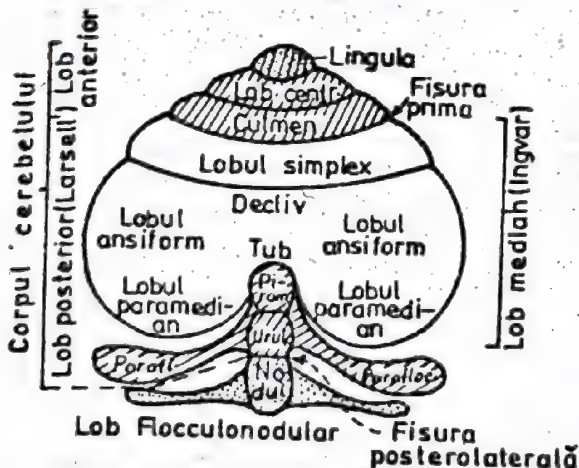





Fig. 136

Schema împărțirii anatomice a cerebelului la primate (Larsell) conexiuni aferente

-  vestibulare paleocerebel
-  bulbospinale
-  cortice-pontine - neocerebel

Separarea cerebelului propriu-zis în lob flocculo-nodular și corpul cerebelului se produce, în cadrul dezvoltării embrionare, prin apariția fisurii postero-laterale ; aceasta este prezentă la

teate vertebralele și apare prima în dezvoltarea ontogenetică.

Separarea corpului cerebelului în cei 2 lobi - anterior și posterior - se produce într-un stadiu mai avansat de dezvoltare embrionară, și are loc prin apariția fisurii primare.

La speciile mai evolute apariția fisurii prepiramidale produce împărțirea lobului posterior într-o parte anterioară și o parte posterioară ; prima este formată din lobulii ansiformi și paramedieni și ultima din parafloculus, piramidă și uvulă. De asemenea, prin fisuri transversale mai puțin adânci, lobii sînt împărțiți în lobuli , segmente și folii.

Lobulul posterior prezintă dezvoltarea cea mai mare la mamifere, dezvoltare ce are loc în paralel cu dezvoltarea cortexului cerebral. La primat și mai ales la om, prin importanța sa dezvoltare, acoperă aproape complet celelalte părți ale cerebelului.

Lobulul floculo-nodular, lobul anterior și lobulii parafloculus, piramis și uvula - din lobul posterior - reprezintă paleocerebelul, iar restul lobului posterior - neocerebelul. La vertebralele inferioare paleocerebelul - singurul existent - stabilește legături cu nucleii vestibulari și măduva spinării, iar neocerebelul - apărut la vertebralele superioare - cu centri nervoși mai superiori și în special cu cortexul cerebel.

Funcțional - fără respectarea corespondenței exacte a delimitărilor anatomice - cerebelul se împarte în arhicerebel, paleocerebel și neocerebel (fig. 137).

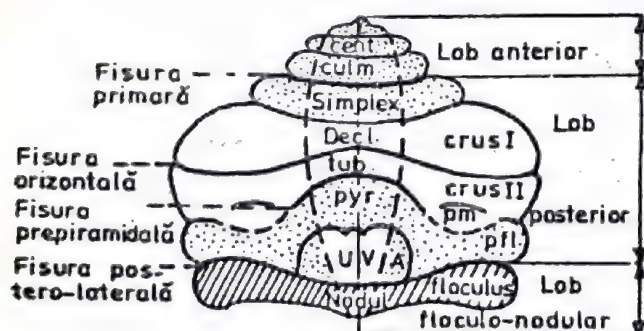


Fig. 137

Schema împărțirii funcționale a cerebelului, conexiuni aferente.

- arhicerebel-vestibulare
- paleocerebel-bulbospi-nale
- neocerebel - cortico-pontine

a. Arhicerebelul apare primul în dezvoltarea filogenetică și embrionară la mamifere; corespunde lobului flocculo-nodular, din împărțirea anatomică, și este format din lobulii: flocculus - ce aparține emisferelor dreaptă și stângă și nodulus - segmentul cel mai caudal al vermisului; prezintă conexiuni, în principal, cu nucleii vestibulari.

b. Paleocerebelul se dezvoltă, onto și filogenetic, ulterior arhicerebelului și este format, după împărțirea anatomică, din lobul anterior - lingula, central, culmen - și din părți componente ale lobului posterior; lobulul simplex - situat posterior față de fisura primară - și lobulii paraflocculus, piramis și uvula, situați între fisurile postero-laterală și prepiramidală. Considerarea paleocerebelului ca sinonim cu lobul anterior anatomic nu corespunde realității și pretează la confuzii. Aferențele paleocerebelului sunt predominant proprioceptive - de origine bulbo-spinală.

c. Neocerebelul se dezvoltă, onto și filogenetic, ultimul și prezintă dezvoltare maximă la primate și om. Este reprezentat prin cea mai mare parte a lobului posterior și format: corespunzător emisferelor din lobul asiform - împărțit în crus I și crus II - și corespunzător vermisului din decliv și tuber. Prezintă conexiuni, în principal, cu cortexul cerebral - prin intermediul nucleilor protuberanțiali.

Această schemă de organizare și altele asemănătoare, care corespunde până la un moment dat evoluției filogenetice de la mamifere, nu poate fi suprapusă organizării morfo-funcționale de la om, deoarece dezvoltarea mare pe care o ia neocerebelul la ultimul, paralelă cu dezvoltarea cortexului cerebral, determină pe lângă importante modificări morfologice și restructurarea conexiunilor mai vechi. Relațiile funcționale ale cortexului cerebral cu neocerebelul au caracter predominant, dar se manifestă și asupra arhicerebelului.

Structură morfologică

Morfologia cerebelului este format din cortex, substanță albă și nucleii centrali.

1. Cortexul cerebelului prezintă structură citoarhitectonică uniformă și este format din trei straturi de celule: molecular,

a celulelor Purkinje și granular.

a. Stratul molecular extern este format din fibre nervoase amielinice, dendrite a celulelor Purkinje - dispuse perpendicular pe suprafața foliei - și din celule stelate. Celule stelate - de asociație - fac legătura între celulele Purkinje și dendritele acestora și se găsesc dispuse în două straturi - superficial și profund. Celulele stratului superficial - stelate mici - stabilesc sinapse la distanțe mici și cele ale stratului profund - celulele în coșuleț - la distanțe mari.

b. Stratul celulelor Purkinje sau glomerular. Celulele Purkinje sînt caracteristice cerebelului, se găsesc dispuse într-un singur rînd și au formă de pară - cu baza orientată către stratul granular.

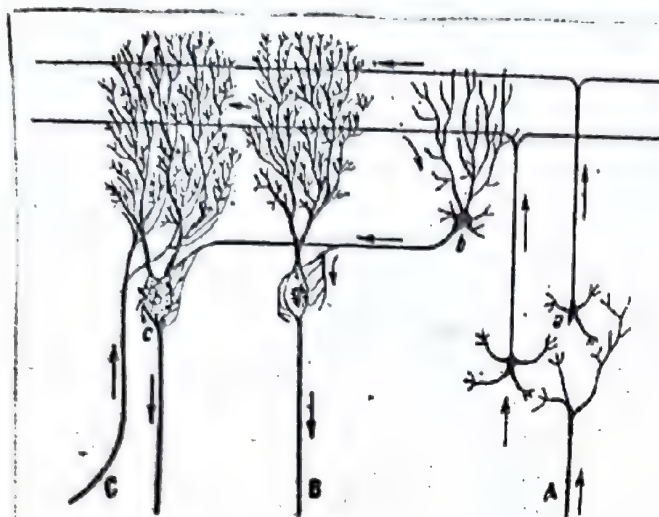
Dendritele celulelor Purkinje pătrund în stratul molecular extern și axonii, după străbaterea stratului granular și mielinizare, merg în nucleii centrali; constituie singura cale eferentă a cortexului cerebelos.

Stimularea celulelor Purkinje se produce prin fibre nervoase aferente - fibrele nervoase agățătoare, care sînt prelungiri axonice ai neuronilor olivei bulbare inferioare și, într-o proporție mai redusă, a nucleilor punții; prin primele primesc mesaje de origine musculară și tegumentară și prin ultimele - mesaje din ariile pre și postcentrale corticale; fiecare celulă Purkinje primește o fibră agățătoare (Eccles-1966), cu ale cărei arborizații terminale stabilește numeroase sinapse. Indirect - prin intermediul celulelor granulare - stimularea celulelor Purkinje se produce și sub acțiunea descărcării fibrelor mușchioase (fig. 138).

Inhibarea celulelor Purkinje se produce prin descărcări ale arborizațiilor terminale și colaterale ale celulelor Golgi - dispuse în vecinătatea lor - și sub acțiunea impulselor celulelor stelate și celulelor în coșuleț.

c. Stratul granular intern este format din celule mici și în număr foarte mare; acestea prezintă 4-5 dendrite scurte, iar axonii ridică vertical pînă în stratul molecular, unde se bifurează în T; ramurile de bifurcație formează fibrele paralele, care fac sinapsă cu arborizații dendritice a numeroase celule Purkinje și

Fig. 138



Schema conexiunilor celulelor Purkinje.

CP-celule Purkinje; fa-fibra agățătoare; co-celulă în coșuleț; g-celule granulare; fp-fibre paralele; fm-fibre mușchicioase; aop-axoni celule Purkinje

cu dendrite a celulelor în coșuleț și celulelor stelate.

Aferențele stratului granular sînt fibrele mușchicioase - axoni ai fasciculelor spino-cerebelos și cortico-ponto-cerebelos; o fibră mușchicioasă stabilește sinapsă cu un mare număr (700-800) de celule granulare.

Dendritele celulelor granulare fac sinapsă de asemenea cu terminații axonice și dendritice descendente ale celulelor lui Golgi din stratul granular.

2. Nucleii cerebelului se găsesc în profunzimea substanței albe și, la primate, sînt în număr de patru - doi situați în vermis și doi în emisfere; în vermis se găsesc nucleul acoperișului - fastigii - și nucleul globulus, iar în emisfere-nucleul dințat, care este cel mai voluminos, și nucleul embolus.

Substanța albă este formată din fibre nervoase aferente și eferente și din fibre de asociație - intraemisferice și interemisferice.

Conexiunile cerebelului

Conexiunile cerebelului cu celelalte structuri nervoase cerebro-spinale - aferențele și eferențele cerebelului - a fost stabilite prin metoda degenerescenței și confirmate și mult lărgite prin metoda electrofiziologică a potențialelor evocate.

Fibrele nervoase aferente și eferente urmează calea pedunculilor cerebeloși - inferiori, mijlocii, superiori, în care au traiecte complexe proprii. Aferențele se proiectează direct pe celulele cortexului cerebelos și aferențele, în marea lor majoritate, fac sinapsă în nucleii centrali a cerebelului.

I. Conexiuni aferente

A. Aferențele arhicerebelului își au originea în aparatul vestibular - utriculă, saculă, canalele semicirculare - și ajung în cerebel fie direct - fibre ale nervului vestibular, fie după releu în nucleii vestibulari; se proiectează pe cortexul lobului floculo-nodular.

B. Aferențele paleocerebelului

1. Fascicoulul spino-cerebelos dorsal - Flechsing - și spiro-cerebelos ventral - Gowers (fig. 139) ajung în cerebel prin pedunculii cerebeloși inferiori și se proiectează, în principal, pe cortexul lobului anterior; prezintă însă proiecții și pe lobulul paramedian, piramidă, uvulă și parafloculus; conduc impulse produse prin stimularea proprioreceptorilor musculari, fusurilor neuro-musculare și corpusculilor Golgi; primul conține și un important contingent de fibre cu arborizații terminale la nivelul tegumentului.

2. Aferențele senzitivo-cerebeloase, formate din fibre cu originea în nucleul cuneiform - von Monakov , și ajunse la cerebel prin pedunculii cerebeloși inferiori, prezintă proiecții pe lobul anterior și partea posterioară a lobului posterior; conduc impulse proprioceptive și cutanate - exteroceptive.

3. Aferențele proprioceptive ale extremității cefalice, cu releu în nucleii senzitivi cranieni - în principal în nucleul trigemenului - se proiectează pe cortexul lobului anterior.

Fibrele olivo-cerebeloase urmează calea pedunculilor cerebeloși inferiori și se proiectează, punct cu punct, pe cortexul cerebelos contralateral .

4. Fibrele reticulocerebeloase își au originea în F.R. bulbo-pontică - nucleul reticular lateral și nucleul reticular paramedian; primul ar primi, în principal, aferențe spinale și fibrele sale s-ar proiecta pe întreg cortexul cerebelos; al doilea ar primi, în principal,

aferențe din cortexul cerebral motor și fibrele sale s-ar proiecta pe lobul anterior al cerebelului.

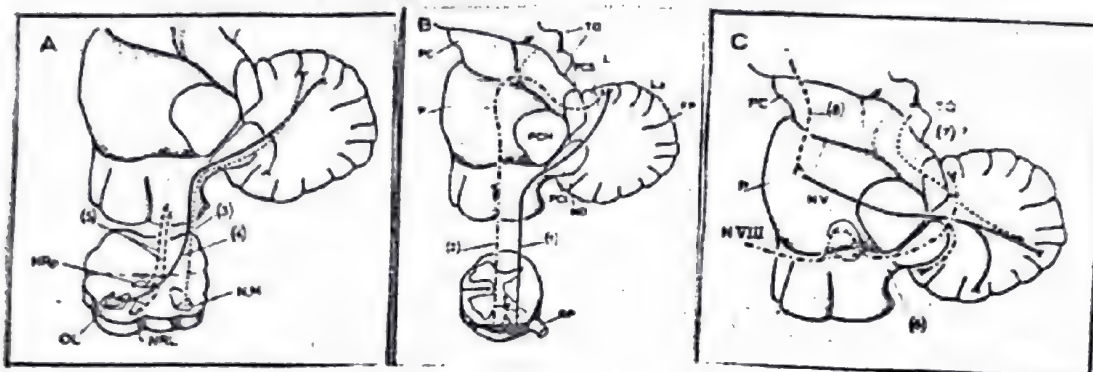


Fig. 139 - Schema aferențelor cerebelului:

- | | |
|--|----------------------------------|
| 1- fasc.spino-cerebelos dorsal | ND- nodulus |
| 2- fasc.spino-cerebelos ventral | NRL- nucleu reticular lateral |
| P _{ci} , P _{cm} , P _{os} - pedunculii cerebeloși inferior, mijlociu și superior | NRP- nucleu reticular paramedian |
| NM- nucleu von Monakow (cuneiform extern) | NV - nucleu vestibular |
| Ps- fisura primară | N VIII- nerv vestibular |
| L- lingula | OL- oliva |
| La- lob anterior | TQ- tuberculi quadrigemeni |
| | Pc- pedunculi cerebrali |

C. Aferențele neocerebelului

Sînt formate din fibre nervease cortico-ponto-cerebeloase; fibrele cortico-pontice își au originea în lobii frontali - ariile 4 și 6 - și în lobii temporali și merg în nucleii protuberanțiali, în care ajung și fibre ale fascicului piramidal; fibrele ponto-cerebeloase urmează calea pedunculilor cerebeloși mijlocii și se proiectează pe cortexul cerebelos heterolateral.

II. Conexiuni eferente

Căile eferente ale cerebelului sînt formate din axonii celulelor lui Purkinje, care fac sinapsă în cea mai mare parte în nu-

aleii cerebelului și numai un mic contingent, cu originea în lobul floculo-nodular - arhicerebel - și în lobul anterior, merg și fac sinapsă direct cu neuronii nucleilor vestibulari - nucleii Deitera.

1. Fibrele eferente din nucleul acoperișului, globosus și embolus conduc impulse la nucleul roșu, mai ales în partea sa magnocelulară, la nucleul vestibular și oliva bulbară și la F.R.bulbo-ponte-mezencefalică, structuri a căror fibre eferente formează fasciculele extrapiramidale - rubro-spinal, vestibulo-spinal - direct și încrucișat, olivo-spinal și reticulo-spinal - și care fac sinapsă cu motoneuronii medulari.

2. Fibrele eferente ale nucleului dințat fac sinapsă în nucleul roșu și nucleul latero-ventral controlateral al talamusului și fibrelor eferente din ultimul se proiectează pe arii corticale specifice - mai ales pe ariile 4 și 6. Calea cerebelo-talamo-corticală prezintă raport de legătură inversă cu calea cortico-ponto-cerebeloasă - ambele pornesc și ajung la aceleași teritorii ale cortexului cerebral și cerebelos și se influențează reciproc; un emisfer cerebelos influențează cortexul cerebral motor de partea opusă și aceasta, prin intermediul fasciculilor cortico-spinale, controlează mișcările corpului de partea opusă; în realitate, datorită dublei încrucișări - pedunculară și piramidală - emisferale cerebeloase controlează, fiecare, mișcările voluntare ale corpului de aceeași parte.

Calea descendentă cortico-ponto-cerebeloasă se prelungește de altfel cu sistemul extrapiramidal, împreună cu care formează calea cortico-ponto-cerebele-olivo-rubro-spinală (fig. 140).

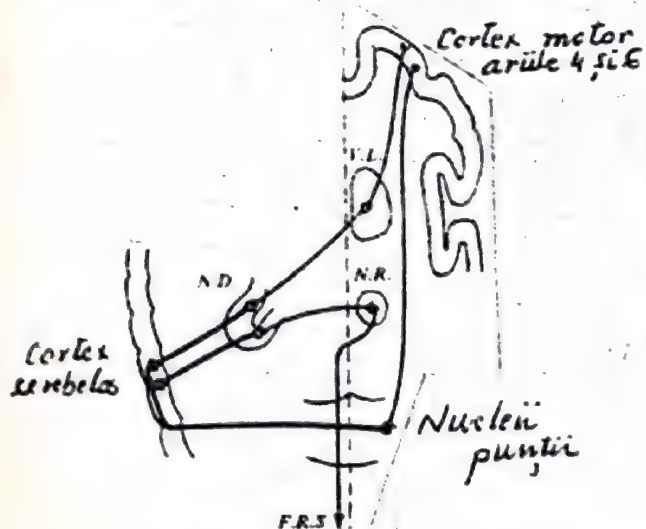


Fig. 140

Schema conexiunilor cerebelo-corticale și cortico-cerebeloase

VL- nucleul ventro-lateral al talamusului

NR- nucleul roșu

ND- nucleul dințat

FRS-fasc.rubro-spinal

Funcțiile cerebelului. Apariția cerebelului și dezvoltarea sa în scara animală pare să fie condiționată de necesitatea unei mai bune adaptări motorii și unei coordonări din ce în ce mai precise și mai fine a contracțiilor musculare. Prezintă maximum de dezvoltare la om, care poate executa mișcările cele mai precise și fine, în principal cu membrele superioare.

În stabilirea funcțiilor cerebelului un rol important îl au metoda extirpărilor și metodele electrofiziologice.

Activitatea bioelectrică a cerebelului

Cortexul cerebelului prezintă o activitate bioelectrică continuă, manifestată prin unde cu frecvența de 150-250 o/sec și voltaj de 0,2-0,12 mV, care a fost pusă în evidență de către Adrian (1935) și Dow (1938). Ulterior, pe lângă această manifestare bioelectrică rapidă, s-au putut înregistra și unde cu frecvența mai joasă de 40-60 o/s și 8-12 o/s fapt confirmat și de cercetările lui Cooke și Snider din 1954.

Undele cu frecvență lentă încetează să se mai producă după decorticare și secționarea bilaterală a pedunculilor cerebeloși inferiori și mijlocii, ceea ce face să se considere că se datoresc impulselor aferente cerebeloase. Guselnikov și Ivanova, 1958, obțin potențiale evocate lente - izolate sau în salve - prin stimularea receptorilor vizuali, auditivi, vestibulari și tactili.

Undele cu frecvență rapidă continuă să se producă și după deaferentarea completă, fapt ce dovedește că se datoresc descărcărilor spontane a neuronilor cortexului cerebelos.

La om se descriu de asemenea trei feluri de unde: cu frecvență de 170-220 o/s, de 30-50 o/s și de 6-8 o/s.

Activitatea bioelectrică a cerebelului pare să-și aibă originea în celule Purkinje și stratul granular și este sensibilă la hipoxie și anestezice.

Activitatea celulelor Purkinje se datorește parțial și fibrelor mușchicioase, care stimulează celulele Purkinje prin intermediul celulelor granulare și a fibrelor paralele, rezultate din bifurcarea axonilor. La stimulările produse sub acțiunea impulselor primite prin fibrele agățătoare, celulele Purkinje răspund prin des-

descărcări cu frecvență mai joasă.

Electrofiziologic s-a arătat că celulele Purkinje prezintă activitate tonică - descărcări permanente. Frecvența descărcărilor este de 3-6/sec în condiții de anestezie și mai ridicată în stare de veghe. Această activitate continuă să se manifeste și după deaferentarea cerebelului; secționarea fibrelor aferente - agățătoare și mușchicase. În condiții obișnuite, activitatea de descărcare automată a cerebelului este modelată, în permanență, în funcție de impulsurile nervoase aferente și în această modelare un rol deosebit de important are glomerulul cerebelos; aceasta este un dispozitiv sinaptic complex (fig. 141.) realizat între terminațiile unei fibre muș-

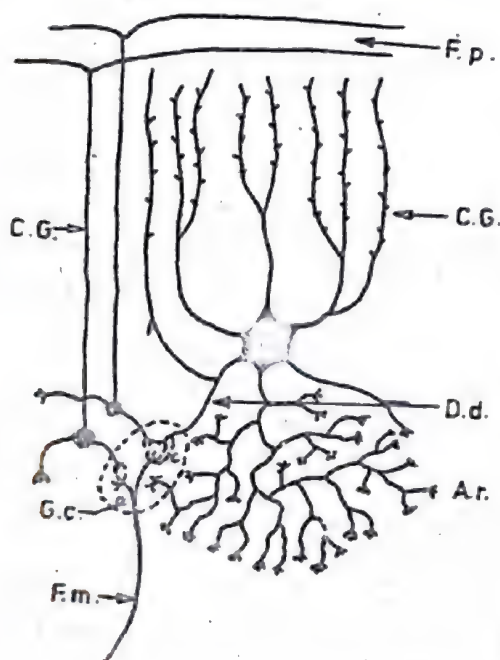


Fig.141

Schema de organizare a glomerulului cerebelos.

cg- celule Golgi

dd- dendrită descendentă

ar- axon ramificat

fm- fibră mușchică

cg- celulă granulară

fp- fibre paralele

go- glomerul cerebelos

chicase, arborizațiile dendritice ale celulelor granulare și arborizațiile axonice și dendritice descendente a celulelor Golgi.

Electrofiziologic s-a arătat că activarea celulelor în coșuleț și celulelor stelate produce inhibarea celulelor Purkinje și activarea celulelor Golgi - inhibarea celulelor granulare.

Un mesaj aferent, printr-un grup de fibre nervoase mușchicase, produce inițial activarea celulelor granulare și, prin intermediul acestora, activarea celulelor Purkinje ; într-un stadiu imediat

următor se produce reducerea activării - a celulelor Purkinje sub acțiunea inhibitoare excitată de către celulele de asociație - în coșuleț și stelate - și a celulelor granulare sub acțiunea celulelor Golgi din structura glomerulului cerebelos, activate printr-un mecanism de feed-back. În fig. 142 sunt prezentate schematic principalele circuite cerebeloase.

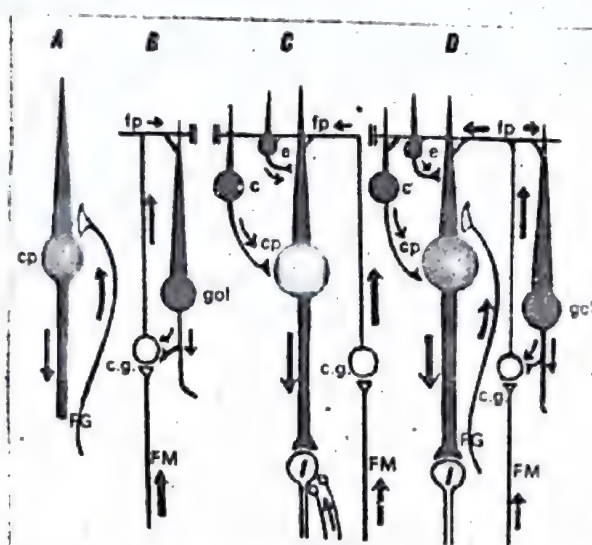


Fig. 142

Schema interrelațiilor sinaptice și a circuitelor cerebeloase - A, B, C - separate și în D - reunită ;

cp- celulă Purkinje;
fg- fibră agățătoare
fm- fibre mușchioase
cg- celule granulare
fp- fibre paralele
c- celulă coșuleț
e- celule stelate
i- celulă intranucleară cerebeloasă.

În negru celule inhibatorii și în alb - facilitatoare.

Impulșele generate de celulele Purkinje, în condiții de repaus, exercită asupra nucleilor centrali o acțiune inhibitoare, și, în funcție de creșterea sau scăderea frecvenței lor de descărcare, produc accentuarea inhibiției sau, respectiv, suprimarea acesteia - desinhibiție. Impulșele aferente ale fibrelor agățătoare intensifică activitatea inhibitoare a celulelor Purkinje iar ale celulelor mușchioase prezintă efect dublu - excitator prin fibrele paralele și inhibitor prin celule în coșuleț și stelate.

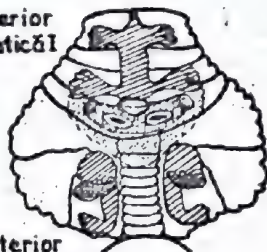
Potențiale evocate prin stimulare senzitivo-senzorială.

Cortexul cerebelos primește o bogată informație, ceea ce rezultă din datele experimentale obținute prin metoda urmăririi potențialelor evocate - înregistrare oscilografică. Stimularea proprioceptorilor, a receptorilor vizuali, auditivi și olfactivi și a visceroreceptorilor - stimularea senzitivo-senzorială - produce manifestări electrice - potențiale evocate - la nivelul cortexului cerebelos.

Proiecțiile cutanate tactile pe cortexul cerebelului pre-

sintă organizare somato-topică, comparabilă cu a cortexului cerebral. Stimularea cozii produce potențiale evocate în lingula, a membrilor posterioare - în lobulul central, a membrilor anteriori - în culmen și a extremității cefalice - în lobulul simplex. La pisica și maimuța anesteziate au fost stabilite două zone de proiecție cutanate - aria somatică I și aria somatică II - cu orientare inversă. Aria somatică I este ipsilaterală și corespunde lobului anterior și lobului simplex; aria somatică II este ipsi- și contralaterală și corespunde regiunii paramediane din lobul posterior (fig. 143).

Lobul anterior
aria somatică I



Lobul posterior
aria somatică II

Fig. 143

Schema ariilor receptoare senzoriale a cortexului cerebelos. Hașurat ariile receptoare a sensibilității somatice. Punctat - ariile receptoare vizuale și auditive.

Proiecțiile proprioceptive și interoceptive - viscerele - se suprapun cu proiecțiile cutanate - exteroceptive - ale segmentelor corespunzătoare, deși căile aferente ale acestora sînt diferite. Stimularea vagului evocă potențiale în partea posterioară a lobului anterior și simplex. Proiecțiile cerebeloase vagale se consideră că se suprapun cu proiecțiile auditive, vizuale și olfactive și cu cele cutanate tactile.

Stimularea capătului central al splanhnicului evocă potențiale în diferite zone ale vermisului și a lobulilor paramediani.

Proiecțiile vizuale și auditive au loc în aceleași zone ale cortexului cerebelos, încît s-a formulat termenul de arie audio-vizuală. Aceasta corespunde lobulului simplex, tuber, piramis și porțiunii paravermiane posterioare a emisferelor (fig 143).

Stimularea olfactivă determină potențiale evocate în partea posterioară a lobului anterior și lobulul paramedian.

Potențiale evocate prin stimulare corticală

Stimularea cortexului cerebral evocă răspunsuri bioelectrice pe cortexul cerebelului și stimularea ultimului se produce sub

acțiunea impulselor din nucleii punții - conduse prin fibre ale pedunculilor cerebeloși mijlocii.

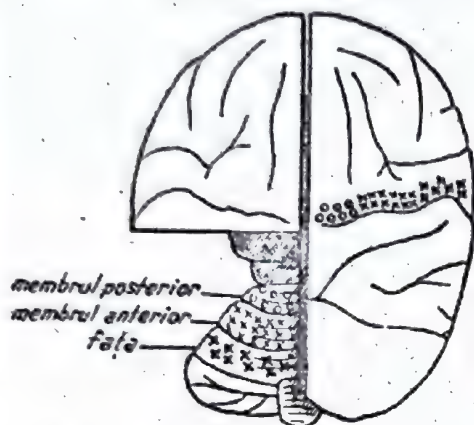


Fig. 144

Schema proiecțiilor zonei senzitivo-motorii corticale pe cortexul cerebelului.

Cercetările făcute pe maimuță arată că stimularea ariei senzitivo-motorie a cortexului cerebral determină evocări cerebeloase mai ales de partea contralaterală. Stimularea electrică a zonei motorii drepte corespunzătoare feței determină potențiale evocate de partea stângă a cortexului cerebelos, la nivelul lobulilor culmen și simplex; stimularea ariei somatice I corticale produce evocări pe lobul anterior și simplex - de asemenea de partea contralaterală. Stimularea ariilor audio-vizuale ale cortexului cerebral evocă potențiale pe vermis; aria 6 corticală prezintă evocări la nivelul lobulului simplex - partea contralaterală.

Din datele experimentale prezentate rezultă că cerebelul se găsește intercalat funcțional pe traiectul tuturor aferențelor din sistemul nervos central fapt ce arată că acesta se comportă ca un important organ de integrare funcțională. Faptul că fiecare zonă a cortexului cerebelului este "informată" de o zonă anumită a cortexului cerebral (fig. 144) sugerează ideea că cerebelul "funcționează ca un mic creier".

Decerebelarea

Ablatia cerebelului - decerebelarea - a fost practică încă din sec. XIX pe cele mai variate specii animale și poate fi to-

tală sau parțială. Tulburările funcționale produse de decerebelare variază de la o specie animală la alta și cele obținute la carnivore - cîine și pisică - nu pot fi transpuse la primat și om.

a) Decerebelarea totală la cîine și pisică

Decerebelarea totală la cîine și pisică, în condiții tehnice de respectare strictă a integrității structurilor de vecinătate ale trunchiului cerebral, produce tulburări funcționale a căror desfășurare poate fi împărțită în trei faze, care nu prezintă delimitări nete între ele.

Faza inițială se instalează în timpul intervenției chirurgicale și durează 2-3 zile. Animalul operat se menține în decubit lateral și prezintă hipertonie mușchilor extensori ai cefei, coloanei vertebrale și membrelor; datorită acestei hipertonii postura animalului este analoagă celei din rigiditatea de decerebrare; animalul este incapabil să-și ridice capul și să se ridice în picioare. La nici o specie animală și nici un animal cerebelectomia nu produce paralizie și nici anestezie.

Faza a doua - de regresione - începe să se manifeste la câteva zile după operație și constă în ameliorarea treptată a stării animalului. Acesta începe să ridice capul, dar nu se poate ridica în picioare, deoarece musculatura membrelor, mai ales a celor posterioare, devenind hipotonă este incapabilă să mențină greutatea corpului. Ulterior animalul se ridică pe membrele anterioare, menținute în abducție puternică, însă prezintă oscilații - tremurături ale corpului, tremurături ce se intensifică în timpul mișcărilor intenționale. Devine posibilă și ridicarea pe membrele posterioare și menținerea în picioare se face cu baza de susținere mult lărgită. Ridicarea în picioare se face după 2-3 căderi, mersul este nesigur, ebrios, titubant. Treptat căderile la ridicarea în picioare se distanțează și echilibrul și mersul animalului devin mai sigure.

După 3-4 săptămîni animalele prezintă încă tulburări dismetrice; în timpul mersului ridicarea membrelor este mai mare decît cea necesară - animalele prezintă mers de cocoș sau mers de paradă; în timpul apucării hranei execută mișcări ale capului fie mai ample decît este necesar și se lovesc cu botul de sol - hipermetrie, fie mai reduse, prin care nu pot să ajungă la hrană - hipometrie.

Faza a treia - compensatoare - durează cîtiva ani și constă în amendarea treptată a deficitelor funcționale. Amendarea deficitelor funcționale se produce prin mecanisme compensatorii, în care cortexul cerebral joacă un rol principal. Indepărtarea zonei motorii corticale la un animal decerebelat și compensat, produce reapariția tulburărilor de decerebelare - decompensarea.

Compensarea funcțională la animalele decerebelate este numai aparent completă, deoarece unele tulburări - bruscoțea mișcărilor, mișcările hipermetrice și tremurăturile capului - reapar în timpul unor exerciții neobișnuite - deplasărilor rapide și mișcărilor ce necesită un efort mai mare.

b. Decerebelarea totală la primate

Primatele supuse decerebelării totale, spre deosebire de carnivore - cîine și pisică - nu prezintă hipertonia extensorilor în faza inițială, ci, din contra, manifestări de hipotonie, care sînt mai intense la membrele posterioare. Deficitul funcțional motor este mult mai manifest, dar animalele nu prezintă paralizie și nici anestezie. Ridicarea în picioare și mersul se restabilesc în aproximativ 2 săptămîni, însă compensarea motorie este mai puțin completă. Ataxia cerebeloasă - caracterizată prin nesiguranța în mers, mers undulant și dismetric, intensificarea tremurăturilor în timpul mișcărilor intenționale - se menține. Agenesia cerebelului, descoperită întîmplător - prin necropsie - la persoane în vîrstă ce nu prezentaseră în timpul vieții manifestări cerebeloase aparente, dovedește eficiența mecanismelor de supleare a funcțiilor cerebelului.

c. Decerebelarea monolaterală produce tulburări analoage decerebelării totale dar reduse numai la jumătatea corpului corespunzătoare ablației.

În faza inițială, se constată o distribuție inegală a tonusului extensorilor, fiind mai crescut de partea leziunii - animalul se menține în decubit lateral cu trunchiul curbat cu direcția către leziune și prezintă membrul anterior în extensie; curbarea se datorește hipertoniei mușchilor antigravitaționali de partea corespunzătoare.

În faza de regresie animalele prezintă mișcări de manevră

cu direcția către partea extirpată a cerebelului.

Compensarea funcțională, ea și în cazul ablației totale, oricât de importantă ar fi nu este totală; în timpul mișcărilor bruște și în condiții de efort reapar tulburările.

d. Ablația parțială a cerebelului

Indepărtarea diferitelor părți ale cerebelului, fără lezarea părților vecine, a permis obținerea de date importante care confirmă împărțirea anatomo-funcțională a acestuia prezentată anterior.

Indepărtarea lobului flocculo-nodular - arhicerebelului-la maimuță - cimpanzeu - produce tulburări de echilibru, caracterizate prin lărgirea bazei de susținere, oscilații ale capului și gâtului, mers săltăreț și tendință la cădere. Dacă animalului i s-au distrus anterior labirintele acesta nu mai prezintă - după ablația lobului flocculo-nodular - tulburări în plus; acest fapt demonstrează originea vestibulară a tulburărilor produse de îndepărtarea lobului flocculo-nodular, rolul acestuia în controlul nucleilor vestibulari și, prin intermediul lor, asupra motricității vestibulare extrapiramidale.

Ablația lobului anterior - paleocerebelului - produce la câine și pisică exagerarea reacțiilor reflexe posturale - hipertonia mușchilor extensori, tulburări de mers și de echilibru; distrugerea diferitelor părți ale lobului anterior produce reacții hipertotonice numai ale anumitor grupe musculare.

La maimuță produce tulburări analoage, cu excepția hipertoniiei musculare; la aceasta, după Dow, ablația piramidei produce perturbarea coordonării activității mușchilor globilor oculari, care ar determina tulburări de apreciere a distanței - dismetrice.

Ablația lobului posterior - neocerebelului - la câine și pisică determină tulburări reziduale puțin manifeste, iar la maimuță - mai ales cimpanzeu - produce hipotonie posturală persistentă, tulburări de coordonare a mișcărilor - mai ales a mișcărilor fine, tulburări de mers - mers în zig-zag, tremurături intenționale.

Secționarea bilaterală a pedunculilor cerebeloși superiori - a căii cerebello-talamo-corticale - produce asinergia contracțiilor

musculare și tremurături intense ; afectarea menținerii echilibrului este minimă sau chiar absentă. Tulburările sînt analoage celor produse de ablația neocerebelului.

Secționarea pedunculilor cerebeloși inferiori produce tulburări importante de menținere a echilibrului, analoage celor provocate prin ablația arhicerebelului.

Din datele experimentale, obținute prin decerebelare totală și parțială la mamifere - oșine, pisică și maimuță - rezultă că cerebelul își exercită acțiunea în cadrul funcției motorii - în menținerea tonusului postural și în producerea mișcărilor voluntare. Paleocerebelul se găsește intercalat în circuitul sensibilității proprioceptive și are rol în reglarea tonusului muscular și reflexelor de postură. Neocerebelul are rol în integrarea mișcărilor voluntare, a căror producere normală este posibilă numai pe un fond postural, menținut de către cerebel pe baza dublei sale legături cu cortexul cerebral - impulselor primite de către cerebel din zona motorie corticală și a impulselor primite de către aria senzitivomotorie de la cerebel.

Ablația la oșine și pisică produce exagerarea tonusului postural și la maimuță - scăderea tonusului postural. Tulburările ataxice, caracterizate prin nesiguranța producerii mișcărilor - dismetrie, asinergie, tremurături - sînt prezente la ambele grupe de animale. În afara diferenței de modificări în sens invers a tonusului postural, la maimuță manifestările din faza inițială sînt mai reduse ca intensitate, regresivitatea tulburărilor se face mai lent și compensarea este mai deficitară.

Stimularea cerebelului

Stimularea faradică a lobului anterior a cerebelului produce inhibarea rigidității de decerebrare, la animalul decerebrat, pe toată durata stimulării, fapt ce arată că cerebelul exercită acțiune inhibitorie asupra tonusului muscular. Acțiunea se exercită prin stimularea sistemului reticular inhibitor descendent (SRID) și prin inhibarea directă a nucleilor vestibulari, deci prin intermediul căii cerebello-reticulo-spinală și cerebello-vestibulo-reticulo-spinală. La primate influența inhibitorie permanentă a lobului anterior (paleocerebelului) pare să fie mai puțin importantă.

Prin stimularea diferitor puncte ale lobului anterior și a lobului posterior pot fi obținute și efecte facilitatoare. La câinele sau pisica în rigiditate de decerebrare pot fi observate, în timpul stimulării cu joasă frecvență a diferitor puncte, abolirea rigidității în membrele anterior și posterior ipsilaterale dar și exacerbaria rigidității acestora. Stimularea lobului anterior la animalul cu leziuni ale părții anterioare a nucleului acoperișului produce numai efecte facilitatoare asupra reflectivității medulare și distrugerea completă a acestui nucleu suprimă efectele facilitatoare. Datele de electrofiziologie arată că acțiunea facilitatoare a cerebelului se exercită prin intermediul nucleilor centrali și sistemelor vestibulo-spinal și rubro-spinal.

La primate nucleii cerebeloși exercită acțiune tonică permanentă asupra structurilor de proiecție, deoarece ablația cerebelului produce, prin suprimarea acțiunii tonice, hipotonie și scăderea reflectivității medulare.

Cerebelul și cortexul cerebral

Stimularea neocerebelului - lobului ansiform - produce activarea ariei motorii a cortexului cerebral, deoarece stimularea subliminară a ultimei concomitent cu stimularea neocerebelului produce reacții motorii; în același sens pledează și faptul că stimularea neocerebelului la pisică produce intensificarea activității electrice din girusul sigmoid heterolateral.

Stimularea paleocerebelului concomitent cu a cortexului cerebral motor produce scăderea amplitudinii ^{reacțiilor} motorii, fapt ce ar indica că paleocerebelul exercită acțiune inhibitorie asupra cortexului motor. Această acțiune se exercită prin intermediul SRID, dar nu este exclusă acțiunea directă a cerebelului asupra ariei piramidale sau ariei somatice.

Rezultă că cerebelul prezintă două sisteme eferente - unul inhibitor și altul facilitator. Sistemul eferent inhibitor este format din axonii celulelor Purkinje și sistemul eferent facilitator - prin fibrele nucleilor centrali. Diferențele de tonus postural, care se constată la animalele decerebelate, sînt determinate de predominanța unuia sau altuia dintre cele două sisteme eferente inhibitor și facilitator.

Cerebelul și sistemul nervos vegetativ

Relațiile funcționale ale cerebelului cu sistemul nervos vegetativ au fost urmărite, în mod deosebit, de către Orbeli și școala sa. Acești cercetători au arătat că decerebelarea produce modificări ale motilității intestinale și că reacția hiperglicemică la ingerarea de glucoză este mai intensă la animalele decerebelate decât la marteori. Cerebelul exercită acțiuni inhibitoare asupra reacțiilor vegetative ; reacția reflexă hipertensoare sino-carotidiană, produsă prin clamparea carotidei primitive, este suprimată de stimularea concomitentă a lobului anterior și reacția de falsă turbare - la pisica decerebrată - este surprinsă prin stimularea părții mediane a lobului posterior.

Date anatomo-clinice

Leziunile patologice ale cerebelului sînt întovărășite , în majoritatea cazurilor, de leziuni ale structurilor nervoase de vecinătate, încît tulburările funcționale, prin complexitatea lor cauzală, sînt mai dificil de interpretat. În general însă datele anatomo-clinice concordă cu cele experimentale - obținute prin metoda decerebelărilor, dacă se ținea seama de varietatea tulburărilor în funcție de speciile animale. În interpretarea tulburărilor funcționale clinice- sindromului cerebelos - la om importanța deosebită prezintă datele experimentale obținute pe maimuțele antropoide.

La om, în funcție de localizarea leziunilor și caracterul experimental al manifestărilor clinice, se descriu două sindroame cerebeloase - sindromul floculo-nodular și sistemul neocerebelos.

a. Sindromul floculo-nodular - paleocerebelos

Este de origine tumorală și provocat de distrugerea părții mediane a lobului floculo-nodular, reprezentată prin nodulus. Se întâlnește mai ales la copii și se caracterizează prin tulburări pure de echilibru, ceea ce concordă cu datele experimentale - obținute prin ablația lobului floculo-nodular. Se manifestă prin : lărgirea bazei de susținere, mers ondulant, tendință la căderi, oscilații ale capului și trunchiului - ataxia trunchiului. Incoordonarea contracțiilor musculare a membrelor, oscilațiile capului și trunchiului se

produc prin contracția alternativă a mușchilor agonisti și antago-
nisti și se datorează, probabil, exagerării reacțiilor normale de
menținere a echilibrului, deoarece acestea încetează să se mai ma-
nifeste dacă bolnavul este în poziția culcat.

Sindromul neocerebelos

Prezintă simptomatologia cea mai completă dacă leziunea
afectează și nucleii dințiți și se manifestă prin :

1. hipotonie musculară, care se apreciază prin rezistența
mai mică opusă la mișcările pasive imprimate membrilor; este mai
importantă decât la maimuța decerebelată ;

2. tulburări ale mișcărilor voluntare:

a) încetinirea producerii mișcărilor, fenomen ce se pune
în evidență în leziunile monolaterale - de partea lezată mișcările
încep mai târziu, față de partea sănătoasă;

b) dismetria rezultă din faptul că pentru atingerea unei
ținte propuse, aceasta - prin mișcarea făcută - fie că este depăși-
tă - hipermetrie - fie că nu este atinsă - hipometrie;

c) adiadococinezia constă în imposibilitatea executării
de mișcări rapide de sens contrar - cum sînt cele de pronție și
supinație.

3. Scăderea forței de contracție a mușchilor - astenia -
nu este admisă în unanimitate, unii cercetători considerînd-o ca
manifestare precoce a fenomenului de oboseală.

4. Tremurătura cinetică intențională prezintă următoarele
particularități: lipsește în condiții de repaus, apare în timpul
mișcărilor intenționale și se intensifică în raport cu complexita-
tea mișcărilor. În boala lui Parkinson, produsă prin leziuni ale
corpilor striati, tremurătura se manifestă în timpul repausului și
încetează în timpul mișcărilor.

5. Tulburările de vorbire articulată și scrisă se produc
prin asinergia contracției mușchilor fonației și ai articulației
mîinii; vorbirea devine trăgănată, sacadată sau explozivă și scrie-
rea este neregulată și întreruptă.

pr
cer
vol
săt
int
cal

cm
ci

la
și
pre
bul
fro
mar
sci

bra
mul
195

sist
tura
mai
ansa
prez
tect
din
tex.

SCOARȚA CEREBRALĂ

Scoarța cerebrală - cortexul cerebral - este reprezentată prin stratul subțire de substanță cenușie care acoperă emisferele cerebrale. Prezintă dezvoltarea cea mai mare la mamifere atât ca volum cât și ca suprafață ; în scara animală, în paralel cu gradul său de dezvoltare, se produce și creșterea rolului ce-i revine în integrarea informațiilor și coordonarea reacțiilor reflexe corticale.

Suprafața cortexului cerebral este de aproximativ 200.000 cm², din care revin : regiunii frontale 40 %, temporale 20 % și occipitale 17 %.

Grosimea cortexului cerebral este, în general, de 3,5 mm la nivelul convexității emisferelor, de 3 mm pe părțile laterale și de 2,7 mm la nivelul bazei; grosimea cea mai mare - 4,5 mm - e prezintă la nivelul ariei precentrale și a părții anterioare a lobului temporal și cea mai mică - 1,30 mm - la nivelul polilor frontal și occipital ; de asemenea, în general, este de 2 ori mai mare la nivelul unei circumvoluțiuni decât în partea profundă a scizurei.

Numărul neuronilor ce intră în structura cortexului cerebral depășește cu mult pe cel al neuronilor din întreg restul sistemului nervos ; se apreciază că ar fi de 10-14 miliarde; după Shell - 1959 - se găsesc 30-60 elemente celulare pe 400 microni pătrați.

Arhitectura corticală

Cortexul cerebral, în raport cu celelalte structuri ale sistemului nervos, prezintă cel mai înalt grad de organizare structural-funcțională, fapt ce a îngreunat studiul activității sale și, mai ales, a mecanismelor prin care aceasta se realizează. Într-un ansamblu prezintă aceeași structură, dar diferitele regiuni ale sale prezintă particularități proprii de aranjare a celulelor - citoarhitectonie - și a fibrelor nervoase - mieloarhitectonie. Este format din două părți - neopallium sau isocortex și archipallium sau allocortex.

Allocortexul - rinenceralul - prezintă, comparativ cu neo-

cortexul, organizare structurală mult mai puțin complexă și, la om, reprezintă numai 1/2 din suprafața totală a cortexului cerebral; corespunde lobului limbic și uncus-ului hipocampului; prezintă maximum de dezvoltare la animalele cu sensibilitate olfactivă deosebită; la arici - animal macrosomatic - formează aproape întregul cortex.

Izocortexul-neocortexul - prezintă dezvoltarea cea mai mare și organizarea cea mai complexă la om; corespunde regiunilor lobilor frontali, parietali, temporali și occipitali și este format din straturi suprapuse de neuroni și fibre nervoase. Citoarhitectonic este format din 6 straturi de celule (fig. 145), numerotate de la I-VI - dinspre exterior către interior. Fiecare strat este format

Fig. 145

Organizarea arhitectonică a cortexului cerebral.

Stînga - cele 6 straturi celulare

Dreapta - organizarea fibrelor nervoase

I - stratul molecular sau plexiform; conține și numeroase dendrite, axoni și celule gliale;

II - stratul granulos extern;

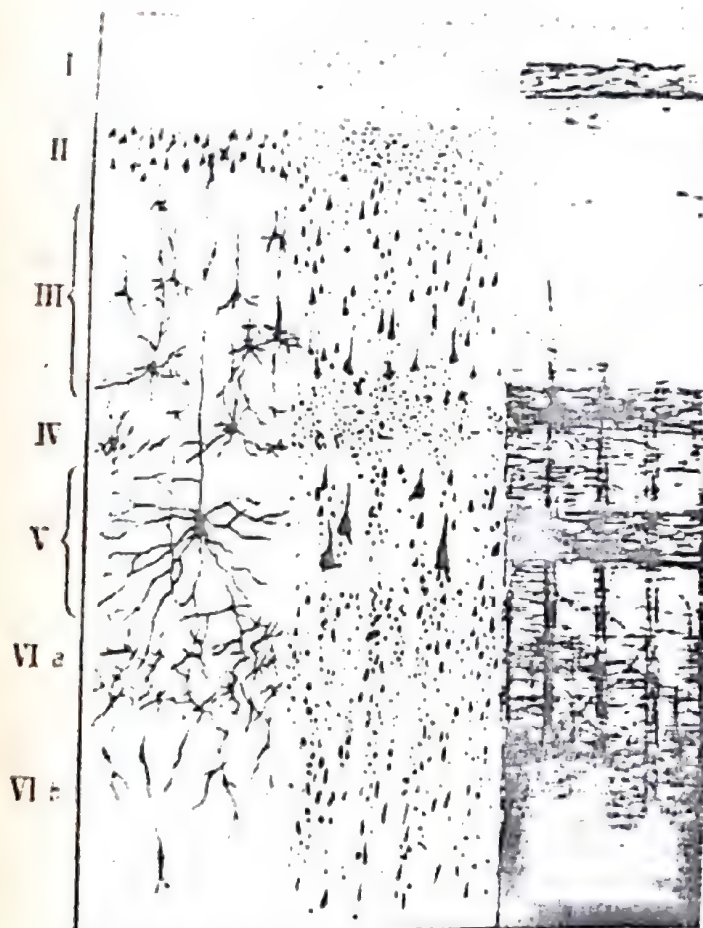
III - stratul piramidal extern, format din celule piramidale a căror dimensiune crește, în general, dinspre exterior către interior;

IV - stratul granulos intern;

V - stratul piramidal intern;

VI - stratul de celule fusiforme sau polimorfe care se pierd în substanța albă.

În afara celor 3 tipuri de celule menționate - granulare, piramidale și fusiforme - se găsesc în unele regiuni ale cortexului, și celule de tip particular - celulele gigante Betz la nivelul ariei motorii 4 și celulele stelate gigante la nivelul cortexului vizual.



din neuroni de forme și dimensiuni diferite; poartă și numele celulelor ce predomină în structura sa.

Mieloarhitectonic este format din fibre nervoase;

orizontale și verticale; fibrele nervoase orizontale se prezintă sub forma a trei straturi suprapuse - stria Kees-Bechterew și stria externă și internă Baillarger - și se comportă ca fibre de asociație; fibrele nervoase verticale sînt, în majoritatea lor, fibre de proiecție - aferente și eferente.

Organizarea citoarhitectonică și mielohitectonică a cortexului cerebral prezintă însă variații de la o zonă la alta, ceea ce pare să fie în legătură cu rolul funcțional al diferitelor arii corticale. Pe baza acestor particularități zonale de structură cortexul cerebral a fost împărțit în arii sau cîmpuri citoarhitectonice. La aceeași specie organizarea arhitectonică a cortexului este aceeași, iar la specii diferite numărul ariilor citoarhitectonice crește în funcție de ridicarea pe treptele scării zoologice; la oîine se descriu 10 arii citoarhitectonice și la maimuță numărul acestora este mult mai mare; la om Brodmann a descris 50 de cîmpuri citoarhitectonice (fig. 146), Economo-105 și Vogt-160; mai recent se consideră că numărul acestora depășește 200.

Metode de cercetare a funcțiilor cortexului cerebral

1. Metoda stimulării electrice. A fost folosită pentru prima dată de către Fritch și Hitzig (1871) pe oîine și apoi pe răniți de război cu traumatisme craniene, iar ulterior la bolnavii supuși intervențiilor neuro-chirurgicale, făcute sub anestezie locală. Metoda a permis stabilirea ariei motorii corticale și a punctelor corespunzătoare, de pe aceasta, fiecărui grup muscular sau chiar mușchi în parte, cît și stabilirea ariilor senzitive și de asociație corticale; stimularea diferitor puncte de pe cortexul motor produce contracția unui grup muscular sau a unui mușchi. Prin stimularea unei zone senzitive sau de asociație și interogarea subiectului se stabilește felul senzației produse și gradul de complexitate a acesteia. Stimularea ariei 17 Brodmann produce imagini vizuale simple - stele sau puncte lucitoare - și a ariei 41 și 42 Brodmann - perceperea de zgomote sub formă de pocnituri. Excitarea zonelor de asociație produce imagini vizuale mai complexe - reale sau imaginare - și de asemenea imagini ale trăirilor anterioare.

Metoda înregistrării potențialelor evocate, provocate fie

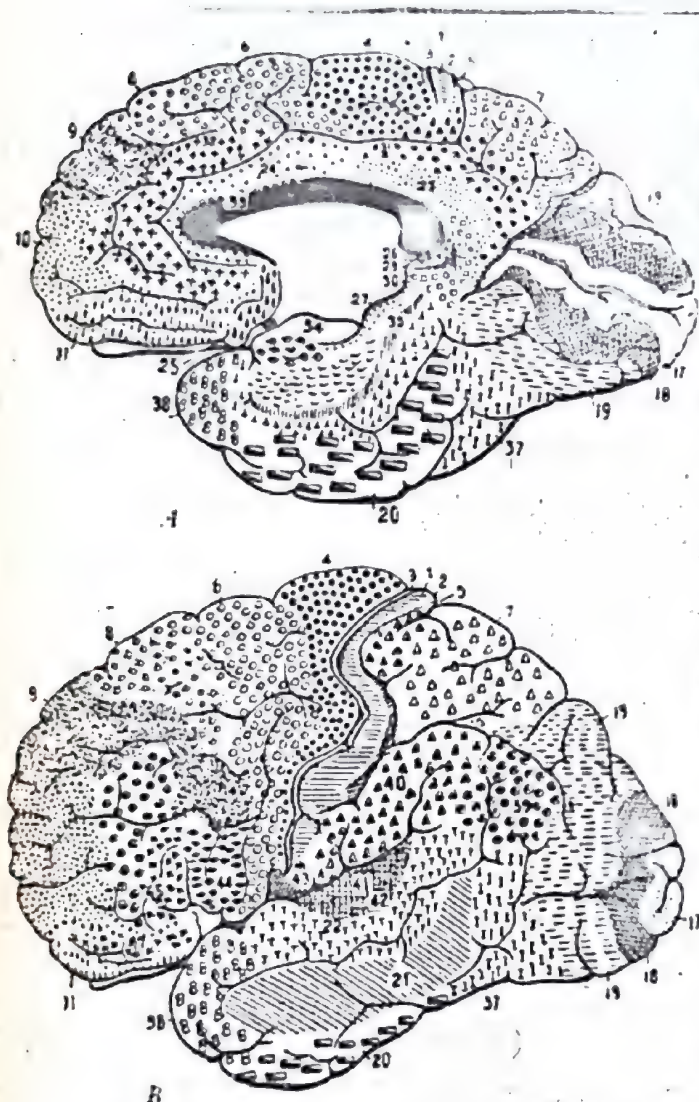


Fig. 146 - Ariile corticale Brodmann
A- fața internă și
B- fața externă a emisferelor
cerebrale.

în cadrul aceluiași zone citoarhitectonice, între zone diferite ipsilaterale, între zone diferite heterolaterale și între diferite regiuni ale cortexului cerebral și centrul nervos subcortical.

Neuronografia cu stricnină și stimularea electrică au arătat că efectele inhibitor și excitator sînt dependente de stimularea corticală convenabilă, ceea ce a făcut discutabilă existența unor zone "supresive" corticale.

prin stimularea de diferiți receptori, de structuri nervoase subiacente și de aferențe senzitivo-senzoriale, fie prin stimularea altor zone corticale; se înscriu de asemenea potențialele evocate, provocate prin stimularea diferitelor zone corticale, în structurile nervoase subiacente. Metoda permite stabilirea detaliată a cîmpurilor corticale senzitive.

Metoda neuronografiei constă în aplicarea pe suprafața cortexului a unor bucați mici de hîrtie de filtru (de cîțiva mm^2) ımbibate ın soluție de stricnină, care produce stimularea locală a neuronilor și, consecutiv descărcarea de trenuri de impulse, care pot fi ınregistrate la nivelul zonei ın care au fost conduse - corticale sau subcorticale. Metoda a permis stabilirea de interconexiuni corticale foarte complexe :

Metoda extirpărilor constă în ablația totală sau parțială a cortexului cerebral și urmărirea deficitelor funcționale.

Metoda anatomo-clinică constă în urmărirea riguroasă a manifestărilor clinice produse prin leziuni patologice corticale - tumori, hemoragii - și stabilirea, post-mortem, a localizării acestora.

Metoda reflexelor condiționate a fost introdusă și fundamentată ca metodă de studiu a cortexului cerebral de către I.P. Pavlov. Metoda prezintă avantajul că experimentarea se face pe animale în condiții de veghe - fiziologice, datorită cărui fapt a permis stabilirea proceselor fundamentale ale activității corticale - procesele de excitație și inhibiție - și relațiile dinamice dintre acestea. Metodele electrofiziologice actuale permit stabilirea structurilor corticale și subcorticale implicate în producerea reacțiilor reflex condiționate și confirmă importanța deosebită a acestora în manifestările comportamentale.

Aferențele corticale

Aferențele corticale - fibrele ascendente de proiecție corticală - își au originea în talamus și se împart în fibre specifice, nespecifice și difuze.

a) Aferențele specifice - senzoriale - se termină în cel de al IV-lea strat al cortexului cerebral și nu prezintă colaterale pentru neuronii straturilor pe care le străbat. Arborizațiile lor terminale stabilesc sinapsă cu un element granular și îi înconjoară dendritele, iar axonii elementelor granulare fac sinapsă cu celule vecine ale aceluiași strat și a altor straturi. Această aranjare structurală perpendiculară permite ca stimularea senzorială să intereseze un teritoriu limitat al stratului IV și ca aferențele să conducă impulse în arii corticale unice. Ca aferențe specifice tipice sînt fibrele de proiecție vizuală - cu originea în corpul geniculat lateral, fibrele de proiecție auditivă - pornite din corpul geniculat medial - și fibrele de proiecție somestezică - cu originea în nucleii talamici posteroventrali.

b) Aferențele nespecifice de proiecție corticală se caracterizează prin stabilirea de sinapse în cel puțin două arii veci-

ne și prin emiterea de colaterale pentru straturile pe care le traversează; se proiectează pe ariile corticale motorii, premotorii și limbice.

c) Aferențele difuze își au originea, aproape exclusiv, în formația reticulată și, prin colateralele emise, stabilesc sinapsa cu elementele celulare a tuturor straturilor corticale. Descărcările acestor aferente constituie cauza determinantă a activității de fond a cortexului cerebral și interconexiunile orizontale, realizate prin colateralele emise, fac ca activitatea dintr-o zonă corticală să se resimtă și în zonele vecine.

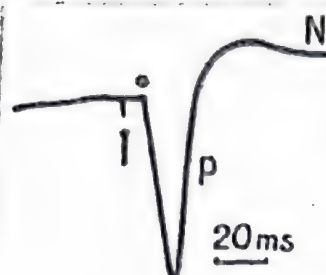
Neocortexul - izocortexul

Datele experimentale obținute prin metoda extirpărilor parțiale, a stimulării electrice, a înregistrării potențialelor evocate și a neuronografiei, arată că pe neocortex se pot distinge arii receptoare, efectoare și de asociație. Această împărțire are însă valoare relativă, deoarece nu există arii corticale pure receptoare, efectoare sau de asociație, iar funcțional, integrarea reacțiilor organismului se realizează cu participarea complexă a acestora.

Neocortexul receptor

Este format din totalitatea ariilor corticale în care își au proiecția fibrele de conducere specifică senzitivo-senzoriale și fiecare din acestea poartă numele sensibilității corespunzătoare. Stabilirea ariilor receptoare corticale s-a făcut prin metodele obișnuite de cercetare a activității corticale - stabilirea citoarhitectoniei, extirpărilor parțiale, stricninizării locale, anatomo-clinică și a potențialelor evocate. Metoda potențialelor evocate, folosită în ultimii 20 de ani, a permis delimitarea precisă a ariilor receptoare primare cunoscute cît și identificarea de noi arii. Potențialele evocate corticale, provocate prin stimularea fiziologică a receptorilor și stimularea artificială a căilor de conducere într-un punct dat, și înregistrate oscilografic în derivație superficială monopolară, se prezintă sub forma unei deflexiuni difazice a cărei latență este scurtă (fig. 147).

Fig. 147

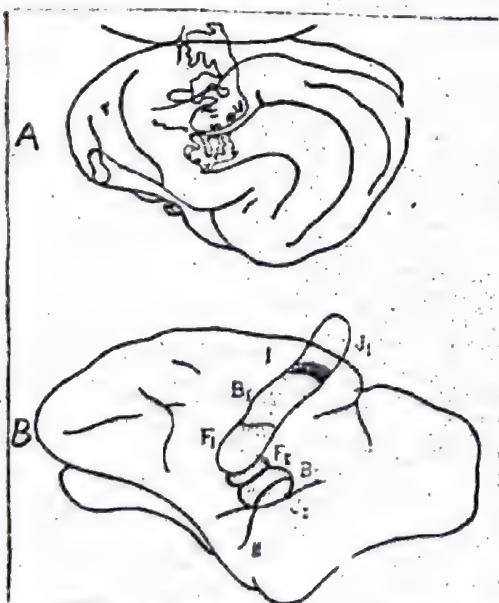


Schema potențialului evocat provocat prin stimularea labeli anterioare controlaterale la maimuță, Săgeată - momentul stimulării. P- deflexiunea pozitivă; N- deflexiunea negativă - mai mică ca amplitudine și mai mare ca durată.

Ariile sensibilității somatice

Ariile corticale ale sensibilității somatice primesc impulsurile nervoase provocate prin stimularea receptorilor cutanați și a receptorilor profunzi. Stimularea receptorilor cutanați se produce prin contact - și presiune - mecanoreceptori, prin cald și rece - termoreceptori și prin acțiuni nocive - nocireceptori. Receptorii profunzi se comportă ca mecanoreceptori - sînt stimulați prin tensiunea din mușchi și fascii, prin întinderea tendoanelor și ligamentelor și prin mișcarea articulațiilor - și stau la baza kinesteziei; simțul ce permite aprecierea relativă a poziției segmentelor corpului în spațiu și deplasării acestora.

Fig. 148



Schema ariilor I și II: A- la cîine și B- la macacous. Punctat aria S_I-F_I - față, B_I - braț; G_I - gambă hașurat aria $S_{II}-F_{II}$ - față, B_{II} - braț, G_{II} - gambă. În negru aria sensibilității viscerale

Pe suprafața fiecărei emisfere cerebrale se pot identifica două zone de proiecție a fibrelor somato-senzitive- una cla-

sică care corespunde cortexului parietal - și alta, descrisă de către Adrian la pisică, în regiunea ectosilviană și identificată ulterior la alte specii animale (fig. 148), inclusiv la om.

Aria somestezică I (S_I)

La om se găsește în circumvoluția parietală ascendentă și corespunde ariilor 3, 1 și 2 Brodmann. Fibrele aferente - de proiecție - își au originea în nucleul lateral postero-ventral al talamului.

Urmărirea oscilografică a potențialelor evocate prin stimulare fiziologică - stimularea adecvată a receptorilor periferici - a permis să se stabilească organizarea somatotopică a acestei arii, importanța reprezentărilor corticale senzitive a diferitelor regiuni ale corpului pe cortex și gradul de corticalizare a sensibilității somatice exteroceptive și proprioceptive.

Stimularea ariei S_I la om, în timpul intervențiilor neurochirurgicale, produce senzații de furnicătură, de amorțeală, tactile, de presiune sau de mișcare, fără ca mișcarea să se producă; senzații analoage se constată și la începutul accesului epileptic senzitiv; senzații termice și dureroase se obțin mai rar.

Reprezentarea corticală somestezică a regiunilor corpului este contralaterală și se prezintă într-o succesiune care corespunde originii metamerice a dermatomelor și nu cu succesiunea regiunilor corpului (fig. 149). Din acest punct de vedere la cîine, pisică și maimuță se descriu 3 zone : a) superioară - corespunzătoare membrului inferior; b) mijlocie - corespunzătoare trunchiului și membrului superior; c) inferioară - corespunzătoare regiunii capului. Aplicarea de strionină pe puncte limitate, în fiecare din cele 3 zone, produce hiperestezia zonei respective dar nu și difuzarea în zonele vecine; aplicarea de hîrtie de filtru imbibată în soluție de strionină pe zona mijlocie produce hiperestezia întregului membru superior dar nu și a membrului inferior. Aplicarea de strionină determină de asemenea o hiperactivitate bioelectrică în întreaga zonă, dar nu și în celelalte.

Hiperestezia regională, produsă prin strioninizarea cortexului somestezic, se manifestă la animal fie prin reflexul de scărpinare a regiunii hiperestezice fie prin mușcături asupra acesteia.

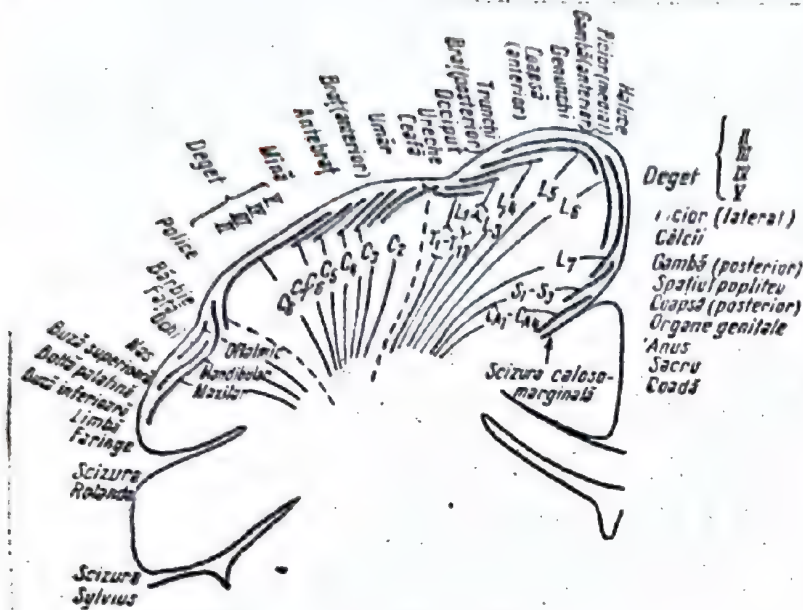


Fig. 149

Schema proiecției dermatomamelor și suprapunerii lor în parietala ascendentă la om.

Intinderea suprafeței de reprezentare corticală a diferitelor regiuni ale corpului este în raport cu densitatea structurilor receptoare la nivelul acestora - mai mare pentru extremitățile distale ale membrelor decât pentru cele proximale ; toracelui și abdomenului, în raport cu suprafața lor, le corespunde o mică parte din aria somestezică. Proporțional cu densitatea receptorilor întinderea de proiecție corticală cea mai mare o prezintă buzele și limba și apoi mîna (fig. 150).

Inregistrarea potențialelor evocate, cu ajutorul microelectrozilor, a permis să se stabilească că impulsurile provocate prin solicitarea diferită a sensibilităților - tactile, termică, proprioceptivă - ajung în neuroni corticali diferiți și că aferențele proprioceptive din flexori se găsesc în raporturi de inervație reciprocă cu aferențele din extensorii segmentului de membru corespunzător; contracția flexorilor produce potențiale rapide - cu latență mică - în grupul de neuroni proprioceptivi corticali corespunzători acestora cu suprimarea activității electrice în grupul de neuroni proprioceptivi ai extensorilor și invers.

La om, datele neuro-chirurgicale și anatomo-clinice concordă cu cele experimentale - obținute pe animalele de experiență.

Stimularea electrică punct cu punct a parietalei ascendente la om, în fazele preoperatorii neuro-chirurgicale, demonstrează

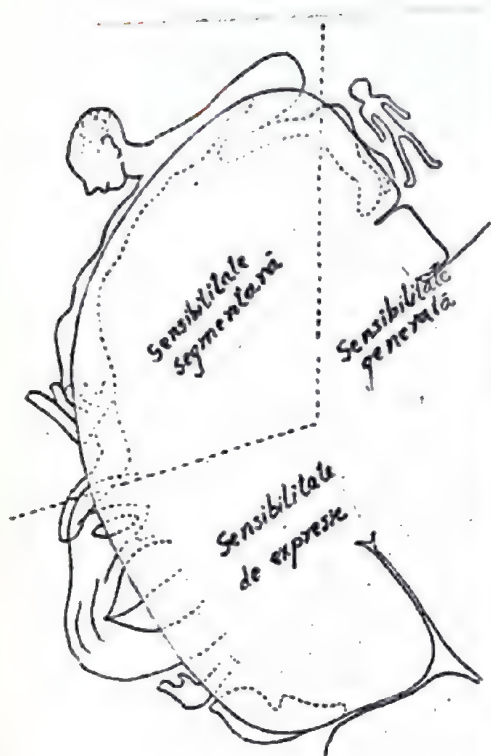


Fig. 150 - Schema ariilor somato-sensibile, importanța proiecțiilor mâinii, degetelor și feței.

corespondența contralaterală dintre zona periferică stimulată și reprezentarea corticală. Senzațiile produse prin stimulare sînt mai puțin precise - mai puțin discriminative decît cele produse prin stimulare fiziologică, prin stimularea receptorilor.

Leziunile distructive ale parietalei ascendente - tumori, traumatisme - și extirparea cortexului somestezic produc pierderea imediată și aproape completă a sensibilității jumătății contralaterale a corpului; la scurt interval de timp se restabilește parțial sensibilitatea dureroasă; ulterior poate să revină parțial sensibilitatea la stimuli de presiune, tactili și termici. Nu se restabilește însă sensibilitatea discriminativă. Bolnavul percepe contactele, presiunea exercitată,

recele și caldul, dar localizarea stimulului și diferențierea intensității de stimulare rămîn deficitare.

Aria somestezică II (S_{II})

Aria S_{II} prezintă aferențe de la ambele jumătăți ale corpului; reprezentarea somato-senzitivă în S_{II} este inversă decît în S_I ; o parte din cercetători o consideră că ar fi prezentat punctul terminal al impulselor dureroase.

Stimularea ariei S_{II} , la om, produce senzații analoge celor obținute prin stimularea ariei S_I ; în unele cazuri senzația este întovărită de mișcări complexe - globale, care se manifestă la nivelul corespunzător apariției senzației. Senzațiile produse prin stimulare sînt mai puțin diferențiate și localizate decît cele produse prin stimularea ariei S_I . Pare să nu aibă rol în funcția discriminatorie senzitivă.

Rolul funcțional al ariei 8 II nu este încă complet precizat și o serie de date experimentale sugerează ideea că ar putea să aibă funcție senzitiv-motorie.

La om extirparea ariilor 5 și 7 are ca efect imposibilitatea recunoașterii obiectelor prin pipăit-astereognozie corticală.

Ariile vizuale

Aria vizuală se găsește în cortexul occipital, la nivelul scizurii calcarine, corespunde ariei 17 Brodmann și este cunoscută și sub numele de aria striată. Este înconjurată de aria 18-peristriată - și de aria 19-parastriată.

Fibrele aferente terminale de proiecție vizuală își au originea în corpii genunchiați externi și între topografia retiniană și cea a ariei corticale vizuale este o corespondență perfectă (fig. 151). Cadranele superioare a retinei își au proiecta-

Fig. 151

Schema proiecției retinei pe scizura calcarină.



Partea superioară a retinei.

Partea inferioară a retinei.

Partea superioară a maculei.

Partea inferioară a maculei.

te fibrele pe buza superioară a scizurii calcarine și cadranele inferioare - pe buza inferioară a acesteia. Petei galbene retinice îi corespunde o zonă de proiecție mai întinsă, care este situată posterior față de precedentele - jumătatea posterioară a cortexului calcarin.

Prin stimularea de zone foarte limitate ale retinei și

urmărirea potențialelor evocate pe cortexul occipital s-a arătat că 1 mm de partea foveală a retinei este reprezentat prin aproximativ 16 mm de cortex, în timp ce părțile periferice a retinei sînt reprezentate prin aproximativ numai 1/60 din această valoare.

Fibrele aferente de proiecție corticală sînt homolaterale pentru partea externă a retinei - cîmp retinian temporal - și heterolaterale pentru partea internă a retinei - cîmp retinian nazal.

Stimularea ariei 17 la om produce senzații vizuale simple - de stele lucitoare, de puncte sau inele strălucitoare. Stimularea ariilor vecine ariei striate - ariilor 18 și 19 Brodmann - produce imagini vizuale mai complexe - de obiecte, persoane, trăiri anterioare. Datele obținute prin metoda strichinizării corticale locale și a potențialelor evocate confirmă proiecția punct cu punct a retinei pe aria striată și arată că aria 17 prezintă conexiuni cu ariile 18 și 19, cu aria frontală 8 și cu cortexul motor, cu care stabilește legături funcționale - senzorio-motorii.

La om lobectomia occipitală totală și distrugerea bilaterală a scizurii calcarine produc cecitate vizuală totală.

Ariile auditive

La om se găsesc în partea superioară a primei circumvoluții temporale și corespunde ariilor 41 și 42 Brodmann.

Stimularea diferitor puncte de pe cohlee și urmărirea potențialelor evocate pe cortexul auditiv au arătat că proiecția receptorilor auditivi se face în puncte diferite - că sistemul auditiv prezintă o organizare topografică. La cîine și pisică a fost pusă în evidență în cortexul auditiv și o organizare tonotopică; stimularea sonoră cu frecvențe diferite produce potențiale evocate în puncte corticale diferite.

Stimularea electrică a ariei auditive a animalele de experiență provoacă mișcări ale urechilor, analoage reacțiilor reflexe de investigație, iar la om - senzații auditive elementare - țiuiri, foșnet, pocnituri - neîntovărite de reacții motorii.

Distrugerea unilaterală a ariei 41 produce scăderea bilaterală a acuității auditive și numai distrugerea bilaterală produce surditate, fapt ce se explică prin aceea că proiecțiile auditive sînt directe și încrucișate.

Datele anatomo-clinice și experimentale pe cîine, pisică și maimuță, la care s-au practicat leziuni întinse temporale, arată că surditatea corticală nu este totală, analoagă celei produse prin suprimarea bilaterală a cochleei. Se consideră că, în aceste condiții, capacitatea discriminativă auditivă revine centrilor subcorticali, în principal corpului genunchiat mijlociu.

Strînse relații funcționale cu ariile auditive prezintă și aria 22 Brodmann; leziunea acesteia în emisferul dominant produce afazie receptivă.

Ariile gustative

Sînt situate la nivelul părții inferioare a circumvoluției parietale ascendente - cortexului postcentral, în care ajung fibrele de proiecție ale nucleului arcuat din talamus; se găsesc suprapuse sau în vecinătatea ariei somestezică corespunzătoare gurii, buzelor și limbii. După alți cercetători s-ar suprapune cu aria motorie masticatorie, situată în partea superioară a frontalei ascendente - circumvoluției precentrale.

Stimularea receptorilor gustativi prin aplicare de substanțe sapide pe limbă produce modificări ale electrocorticogramei în partea inferioară cortexului postcentral. Stimularea acesteia produce senzații gustative și distrugerea - scăderea sensibilității gustative și tactile a limbii.

Aria olfactivă

Aria receptoare olfactivă, spre deosebire de celelalte arii receptoare corticale, prezintă structură de tipul allocortexului - aparține rinencefalului. Este formată din aria entorinală sau lobul piriform și ariile septale; prima este formată din cortexul uncus-ului și a părții anterioare a circumvoluției temporale 5 și ultimile din aria paraolfactivă și circumvoluția corpului callos (fig. 152). Prezintă conexiuni funcționale cu structurile nervoase filogenetic vechi și are rol important la speciile animale macrosmotice, în producerea reacțiilor comportamentale de apărare, alimentare și sexuale (vezi sistemul limbic).

Ariile vegetative

Ariile vegetative corticale se suprapun celor ale sensibilității somatice, însă prezintă un grad de corticalizare mult mai redus decât acestea. Prezența lor a fost demonstrată atât experimental pe animale și om cât și prin fapte de observație clinică.

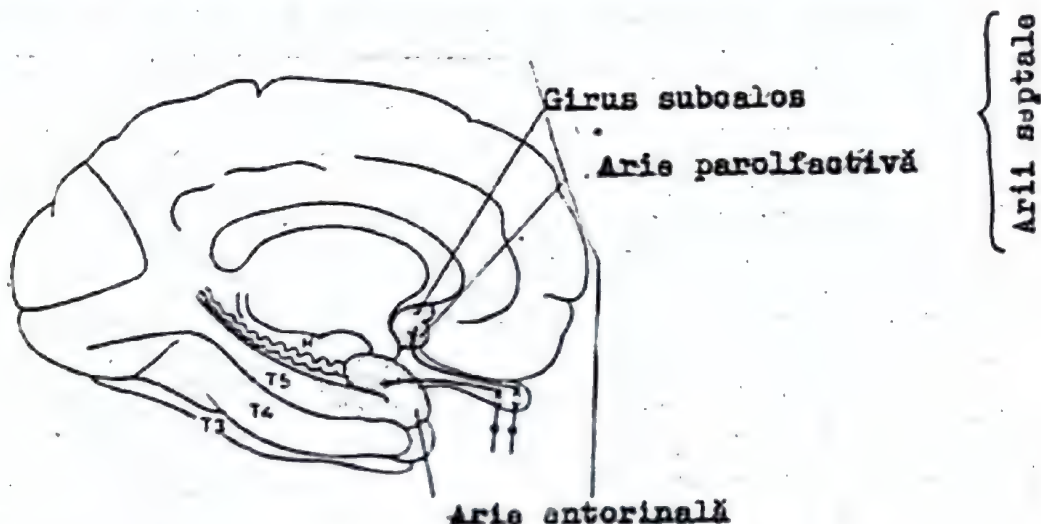


Fig. 152 - Schema ariilor olfactive

În ariile vegetative corticale ajung fibre ale sensibilității viscerele și peronece eferențe ce stabilesc legătura cu centrul vegetativ subcortical asupra cărora exercită atât acțiuni de facilitare, cât și inhibitorie. Proiecția aferențelor simpatice se găsește în parietala ascendentă - ariile 3, 1, 2 - partea corespunzătoare sensibilității somatice a mâinii, cea a fibrelor vagale - în partea inferioară a ariilor somestezice, și a fibrelor parasimpatice sacrate corespunde proiecției fibrelor sacrate tactile.

Stimularea electrică a cortexului motor - ariile 4 și 6 - arată că la nivelul acestuia se găsesc puncte a căror stimulare produce reacții presoare - prin vasoconstricție și tahicardie; la animalul - ciinele - în condiții de anestezie profundă prin stimularea acestor puncte reacția hipertensoare se transformă în hipotensoare.

Au fost obținute de asemenea mișcări respiratorii, retracția

și dilatarea pupilei, secreție lacrimală, salivară și sudorală; contracții gastrice și intestinale, rectale, vezicale; reacțiile sînt dependente de gradul de anestezie și în unele cazuri zonele facilitatoare corticale se suprapun cu cele inhibitorii. Anestezia locală a regiunii - prin aplicarea de cocaină - și secționarea tangențială a cortexului determină suprimarea reacțiilor viscerale produse prin stimularea motoneuronilor somatici.

Ariile vegetative corticale se suprapun cu cele somatice și, în general, reacțiile vegetative se produc în paralel cu cele somatice. Contractia musculaturii somatice în timpul exercițiilor fizice este întovărășită de reacții vasculare adecvate - vasoconstricție la nivelul viscerelor abdominale și vasodilatație la nivelul membrelor; stimularea centrului motor al limbii este întovărășită de reacție secretorie salivară, a centrilor masticatori este urmată de deglutiție. Stimularea ariei 8, care produce devierea conjugată a ochilor, produce midriază și a ariei 19, care provoacă mișcări de verticalitate a globilor oculari, produce mioză.

Cîinele și pisica decorticate prezintă tulburări de termoreglare, mai ales în ceea ce privește reacțiile de luptă contra căldurii; fenomenul se explică și prin perturbarea reacțiilor vasomotorii. Distrugerea cortexului frontal la cîine și pisică produce vasodilatație de partea opusă a corpului și la maimuță - vasoconstricție; la hemiplegici se constată vasoconstricție. La cîinele și pisica cu cortexul frontal distrus reacțiile sudorale produse prin stimulare senzorială încetează să se mai manifeste.

Asupra tractusului digestiv cortexul exercită acțiune inhibitoare - consecutiv distrugerii cortexului frontal se produce contractia spastică și de durată a pilorului și intensificarea peristaltismului intestinal. Are de asemenea rol în producerea erecției și ejaculării cît și în împiedecarea acestora.

Transmiterea impulselor corticale vegetative la organele efectoare se face prin intermediul centrilor hipotalamici și fibre directe cortico-bulbo-spinale; fibrele eferente corticale vegetative urmează căile piramidale și extrapiramidale.

Neocortexul efector

Este format din ariile corticale a căror stimulare electrică produce reacții efectoare - în principal contracții ale musculaturii scheletice. A fost considerat că este format din zone ale lobilor frontali și a fost împărțit într-o arie motorie primară, corespunzătoare circumvoluției frontale ascendente - ariei 4 Brodmann - și din arii secundare, reprezentate în principal prin aria 6 Brodmann - frontala premotorie. Aria motorie primară prezintă, spre deosebire de celelalte arii motorii, în stratul V celule piramidale mari Betz și contracțiile musculare produse prin stimularea sa sînt posibile numai în condițiile integrității piramidei bulbare. Considerîndu-se că eferențele celulelor Betz mari, caracteristice ariei motorii primare, formează în exclusivitate piramida bulbară aceasta a primit și numele de arie piramidală.

Datele experimentale actuale arată că neocortexul efector nu se limitează la lobul frontal - ariile 4 și 6 - și că piramidele bulbare nu sînt formate în exclusivitate din axoni ai celulelor mari Betz din frontala ascendentă. Numărul fibrelor din piramida bulbară este mult mai mare decît a celulelor mari Betz din frontala ascendentă; la om dintr-un milion de fibre, conținute într-o piramidă bulbară, numai aproximativ 35.000, care au diametru peste $10\ \mu$, sînt, probabil, axoni ai celulelor mari Betz. Din totalul de 600.000 fibre nervoase mielinizate a unei piramide bulbare 80 % au diametru sub $5\ \mu$ și numai 6 % peste $10\ \mu$; ori dat fiind faptul că viteza de conducere a impulselor este direct proporțională cu diametrul fibrelor rezultă că fasciculele piramidale constituie o cale de conducere lentă.

La maimuță ablația ariilor 4 și 6 Brodmann nu produce degenerarea integrală a fibrelor piramidei bulbare; datele obținute prin metoda degenerescenței descendente arată că doar aproximativ 50 % din fibrele piramidale își au originea în lobul frontal și numai 25 % în aria 4. Degenerescența integrală a fibrelor piramidale se obține prin ablația concomitentă a cortexului frontal și parietal.

Electrofiziologic, prin urmărirea potențialelor antidromice la maimuță, s-a arătat că acestea se dispersează și difuzează în

lobii frontal și parietal și că propagarea lor se face cu viteze diferite; $\frac{2}{3}$ din potențialele antidromice sînt rapide și aparțin ariei 4 iar restul de $\frac{1}{3}$ sînt lente și se manifestă cu precădere în lobul parietal.

Cortexul motor se consideră că este format din ariile 4, 6 și 8 frontale, 5 și 7 parietale, 21 temporală și 19 occipitală. Citoarhitectonic aria 4 - primară - se diferențiază de celelalte - extrapiramidale - prin prezența în structura sa - stratul V - a celulelor piramidale mari Betz ; fiziologic ariile extrapiramidale sînt mai puțin excitabile - prezintă prag de excitație și durată de stimulare mai mare decît aria 4 - și reacțiile motorii, produse prin stimularea lor, se obțin numai în condiții de veghe și de anestezie superficială. Reacții motorii se obțin și prin faradizarea ariilor 3, 1 și 2 din parietala ascendentă dar acestea nu pot fi considerate ca arii motorii extrapiramidale, ci ca arii senzitive-motorii.

Aria 4 Brodmann - frontala ascendentă - se găsește situată înaintea scizurii lui Rolando și este cunoscută și sub numele de aria precentrală sau rolandică ; citoarhitectonic prezintă, în stratul V, celule Betz mari

1. Stimularea electrică a ariei 4 se face prin metoda monopolară și cu electrozi punctiformi și reacțiile produse sînt dependente de condițiile experimentale: anestezie, veghe, mod de stimulare.

a. La maimuța în stare de anestezie profundă stimularea ariei 4 produce contracții musculare izolate de partea opusă a corpului; topografia punctelor motorii din frontala ascendentă este analoagă celei a sensibilității somestezice, din parietala ascendentă; punctele motorii ale piciorului și membrului inferior se găsesc în partea superioară a frontalei ascendente, ale trunchiului și membrului superior în partea mijlocie și ale capului în partea inferioară. Întinderea suprafețelor corticale corespunzătoare diferitor grupe musculare este dependentă de rolul funcțional al acestora, de complexitate și finețea mișcărilor ce le execută ; policele, mîna, buzele și limba au reprezentare corticală incomparabil mai mare decît regiunea trunchiului, abdomenului și rădăcinii membrelor (fig. 153).

b. La maimuța în stare de veghe-neanesteziată - stimularea electrică a ariei 4 nu mai produce contracții musculare izolate, ci contracții coordonate a grupelor de mușchi agonisti și antagonisti, manifestate prin mișcări organizate, adaptate unui anumit scop - cu



Fig. 153

Schema poziției și întinderii reprezentării corticale motorii la om. Întinderea relativă a diferitor teritorii este dependentă de finețea și precizia mișcărilor executate.

caracter intențional; aceste reacții, în condiții experimentale analoge, nu sînt perfect identice - prezintă un anumit grad de instabilitate. Această modificare reacțională - instabilitate - se consideră că se datorește pe de o parte modificărilor de excitabilitate ale cortexului și pe de altă interferențelor cu diferite reacții reflexe - mai ales posturale.

c. Epilepsia corticală experimentală

Creșterea progresivă a intensității de stimulare electrică a unui punct al ariei motorii determină creșterea progresivă a amplitudinii de contracție și a numărului de mușchi intrați în contracție; prelungirea duratei de stimulare determină apariția de contracții convulsive - limitate și generalizate; acestea apar în grupul muscular corespunzător zonei stimulate și, în final, cuprind întreaga musculatură a corpului; aceste manifestări constituie epilepsia corticală experimentală - epilepsia focală. Criza de epilepsie experimentală durează pînă la 2-3 minute, prezintă 2 faze - de contracție tonică și de contracție clonică, este întovărășită de

pierderea cunoștinței și încetează brusc. Difuzarea excitației și de partea opusă a corpului explică crizele de epilepsie jacksoniană provocate prin "spine iritative" ale regiunii motorii corticale.

d. Aria 4 devine inexcitabilă după stimulare prelungită, este sensibilă la hipoxie și prezintă modificări de excitabilitate în funcție de variațiile pH-ului sanguin - crește când acesta devine alcalin - în timpul alcalozei prin hiperventilație - și scade în modificările către aciditate.

e. Reacțiile motorii produse prin stimularea ariei 4 se datoresc activării celulelor mari Betz, deoarece prin distrugerea termocauterizantă a straturilor cortexului cerebral, reacțiile încetează să se mai producă; la aplicarea locală de striconină, după lezarea stratului V cortical - în care se găsesc celulele mari Betz.

Stimularea ariei 4 la om

Stimularea faradică a ariei 4, la subiecți cu anestezie locală înaintea intervențiilor neuro-chirurgicale, produce reacții motorii analoage celor obținute la maimuță - mișcări de partea contralaterală și de mică amplitudine. Reprezentarea corticală a diferitor teritorii musculare este aceeași ca la maimuță, dar zonele corticale ale degetelor sînt mai întinse decît la ultima. Stimularea punctelor corticale corespunzătoare musculaturii feței, faringelui, corzilor vocale și mandibulei produce, în general, reacții bilaterale. Stimularea părții inferioare a frontalei ascendente produce mișcări ritmice și coordonate a buzelor, limbei, mandibulei, laringelui și faringelui.

2. Ablatia ariei motorii 4

Ablatia unilaterală a ariei motorii 4 - frontalei ascendente - produce tulburări motorii de partea opusă a corpului și intensitatea acestora crește în paralel cu gradul de corticalizare al reacțiilor.

a. La cîine și pisică tulburările motorii sînt minime și regresive - nu se constată hemiplegie propriu-zisă; postoperator, animalul, după un scurt interval de timp, merge, aleargă, sare și

prezintă reacții posturale quasi-normale. Totuși animalul încetează să mai execute mișcări produse prin mecanisme reflex condiționate. Prezintă de asemenea intensificarea reacțiilor reflexe medulare - prin suprimarea acțiunii inhibitorii corticale asupra centrilor medulari.

b. La primate, la care corticalizarea reacțiilor este superioară, ablația unilaterală produce pierderea totală a motilității de partea heterolaterală a corpului - hemiplegie contralaterală, cu abolirea reacțiilor reflexe. Recuperarea funcțională se face mai greu decât la câine și pisică și este incompletă - animalul ajunge să se mențină în picioare, să se deplaseze și să execute diferite mișcări, dar este incapabil să mai execute mișcări fine și de precizie ale degetelor; preferă să apuce și să ducă hrana la gură cu membrul anterior neafectat prin leziune. Reacțiile reflexe cutanate și tendinoase reapar treptat; acestea inițial sînt mai reduse ca amplitudine și apoi devin exagerate.

Aria 6 Brodmann se deosebește citoarhitectonic de aria 4 prin absența celulelor Betz mari și prin particularități proprii ale reacțiilor motorii produse de stimularea sa.

Stimularea ariei 6 - frontalei premotorii - produce două tipuri de mișcări: mișcări coordonate complexe - cu caracter postural sau ritmic - și mișcări elementare. După practicarea unei incizii verticale la limita de separare cu aria 4 stimularea ariei 6 nu mai produce mișcări elementare, ci numai mișcări globale organizate. După secționarea tangențială ariei 6 prin stimularea sa se obțin numai mișcări elementare. Aceste date experimentale demonstrează că din aria 6 pornesc fibre cu dublă direcție - unele care urmează calea piramidală și altele - calea extrapiramidală.

Reacțiile motorii extrapiramidale care nu necesită trecerea prin aria 4 - sînt mișcări globale susținute sau alternative - de flexie și supinație - a membrelor, mișcări de rotire a trunchiului și capului, mișcări de masticatie, de deglutiție și de emitere a sunetelor.

Distrușgerea ariei 6 la maimuță, specie animală la care individualizarea acesteia este bine făcută, nu produce paralizie și nici atrofie musculară, ci numai dificultăți de coordonare a

mişcărilor obișnuite și a celor câștigate în timpul vieții individuale - prin condiționare. Tranzitoriu, animalele prezintă intensificarea tonusului muscular și exagerarea reacțiilor reflexe tendinșe; prin regresare treptată, în final, animalul prezintă numai absența reacțiilor reflex condiționate elaborate anterior intervenției.

La om excizia ariei 6 produce tulburări în executarea mișcărilor fine - executarea acestora devine dificilă.

Stimularea electrică a ariilor parietale 5 și 7 și temporală 21, cu excluderea ariei 4 Brodmann, produce mișcări de mică amplitudine - organizate și susținute - de partea contralaterală.

Stimularea ariei 8 - situată în partea mijlocie a lobului frontal, produce devierea conjugată a globilor oculari, de unde și numele sau de arie oculo-cefalogiră.

Stimularea ariei 19 - produce mișcări de verticalitate a globilor oculari - arie oculo-cefalogiră occipitală - și leziunile sale determină tulburări de urmărire voluntară vizuală a obiectelor.

Arii inhibitorii corticale - supresive

Stimularea unor arii corticale ar produce, de partea contralaterală, scăderea tonusului muscular și ar inhiba mișcărilor în curs de desfășurare. Astfel de rezultate au fost obținute pe macacii în 1932 prin stimularea unei fișii corticale situată la limita dintre ariile 4 și 6. Ulterior, prin metoda striconinizării, au fost identificate și alte zone inhibitorii; acestea se notează cu litera S (supresive) alături de cifra care indică aria - 4S, 8S, 19S etc. Existența unor astfel de arii supresive rămâne discutabilă dat fiind faptul că striconina, puternic stimulent al neuronilor corticali, produce altfel de efecte - scăderea tonusului și încetarea mișcărilor în desfășurare de partea opusă a corpului. În prezent se admite existența doar a ariilor 4 S și 19 S. Distrugerea ariei 4S, la maimuță, produce de partea opusă hipertonia cu flexie a membrului anterior, cu extenzia membrului posterior și exagerarea reacțiilor de susținere.

Din datele experimentale prezentate rezultă că :

1. Aria 4 Brodmann - motorie primară - anatomic este piramidală și funcțional are rol de prim ordin în producerea mișcărilor fine a extremităților.

2. Aria 6 Brodmann - premotorie - acționează atât indirect - prin intermediul ariei 4 - cât și direct prin căile extrapiramidale; împreună cu celelalte arii motorii extrapiramidale are rol în producerea mișcărilor organizate - de ansamblu, în contracția coordonată a musculaturii, prin care se realizează mobilizarea articulațiilor proximale.

3. În cadrul activității motorii globale a organismului cele două sisteme - piramidal și extrapiramidal - se găsesc în raporturi de întregire reciprocă. Praxia - producerea unei mișcări intenționale, realizarea unei acțiuni - are loc prin interacțiunea celor două sisteme; prin sistemul extrapiramidal se realizează mișcarea de ansamblu comandată - mobilizarea articulațiilor proximale - și prin sistemul piramidal - mobilizarea articulațiilor distale în scopul atingerii țintei propuse.

4. Ambele sisteme - piramidal și extrapiramidal - au de asemenea rol în elaborarea și producerea reacțiilor reflexe condiționate motorii, în menținerea tonusului muscular, producerea reacțiilor reflexe de postură și a reacțiilor reflexe medulare exteroceptive și nociceptive.

Date anatomo-clinice

Leziunile patologice ale cortexului motor se produc, cel mai frecvent, prin hemoragie și tromboză vasculară. Tulburările funcționale, produse prin leziuni patologice, concordă, în general, cu datele experimentale dar, în majoritatea cazurilor, sînt mai complexe, deoarece leziunile distructive nu sînt strict delimitate.

În funcție de întinderea teritoriului cortical afectat, se manifestă prin hemiplegie sau monoplegie contralaterală. Hemiplegia corticală, obișnuit, prezintă simptomatologie poliorfă - este asociată și cu alte tulburări - anestezie, afazie, hemianopsie, epilepsie.

În evoluția sa se disting: un stadiu de hemiplegie flască și un stadiu de hemiplegie spasmodică. În prima se constată abolirea sau scăderea motilității de partea contralaterală, scăderea

sau abolirea reacțiilor reflexe tendinoase și cutanate și semnul Babinski pozitiv. Hemiplegia spasmodică se manifestă prin hipertonie cu paralizie, contractura membrului superior în flexie și a membrului inferior în extensie. Reacțiile reflexe devin exagerate de partea opusă. Tulburările regresează pe încetul, recuperarea funcțională este mai importantă pentru membrul inferior - bolnavul poate să meargă șchiopătînd. Rămîn definitiv afectate mișcările extremității distale a membrului superior și mai ales a degetelor; nu mai pot fi executate mișcări fine, precise cu mîna și degetele, anterior învățate.

În producerea mișcărilor îndeminate - fine, izolate, diferențiate - au rol și în fibrele nervoase motorii care iau naștere în aria somato-senzitivă din parietala ascendentă. Unii cercetători apreciază că 25 % din fibrele tractului corticospinal și extracorticospinal își au originea în ariile somato-senzitive. De asemenea se consideră că în asocierea sistemului senzitiv cu cel motor ar avea rol aria somatică senzitivă secundară, ce se găsește situată la nivelul extremității circumvoluției postcentrale.

La animale și om, mișcările voluntare apar și se dezvoltă în cursul vieții individuale - se produc prin mecanisme reflex condiționate. La om, în actul voluntar, intervine și vorbirea, care se comportă ca un excitant puternic și care are rol deosebit de important în procesul de învățare a mișcărilor în general și în mod deosebit a mișcărilor fine - mișcărilor de îndeminare.

Automatismul motor nu este o funcție subcorticală, ci are o importantă componentă corticală, deoarece orice mișcare automată inițial a prezentat caracter voluntar. Caracterul voluntar al mișcărilor automate rezultă și din aceea că producerea lor se realizează cu participarea diferitor analizatori.

Cortexul de asociație

Este reprezentat prin ariile corticale a căror stimulare electrică nu produce reacții elementare - motorii sau senzitive - și a căror ablație nu este urmată de paralizie și nici de anestezie senzitivo-senzorială. Se găsește dispus între ariile corticale primare - receptoare și efectoare - și, funcțional, are rol impar-

tant în realizarea activităților de tip superior ale sistemului nervos. Este împărțit în mai multe arii și fiecare dintre acestea prezintă în structura sa o bogată rețea de fibre nervoase multi-direcționale, prin care se stabilesc conexiuni între diferite arii corticale primare, ceea ce le imprimă caracterul de convergență polisenzorială.

Cunoștințele asupra rolului funcțional a ariilor de asociație corticală se bazează pe datele anatomo-chimice - urmărirea afaziilor, agnoziilor, apraxiilor și sindromului prefrontal, metoda stimulării și ablației nefiind adecvate unui astfel de studiu. Metodele electrofiziologice și mai ales tehnica înregistrării potențialelor evocate cu oscilografu catodic, folosită în ultimul timp, a permis obținerea de noi și prețioase date care determină modificări radicale în interpretarea funcției ariilor de asociație.

Bremer-1952, experimentând pe preparatul "encefal izolat" -pistică cu secțiuni medulară la nivel C_1 - a constatat că stimularea auditivă produce potențiale evocate și în aria vizuală, ceea ce demonstrează că specificitatea ariilor senzoriale nu este totală. Ulterior au fost puse în evidență și alte arii corticale în care se produc potențiale evocate ca manifestare a mesajelor nervoase de diferite origini senzoriale - vizuale, auditive, tactile.

Potențialele evocate din ariile specifice, provocate prin stimulare senzorială specifică, poartă numele de potențiale evocate primare și cele produse, de aceeași stimulare, în alte arii decât cea specifică sînt cunoscute sub numele de potențiale extraprimare; ultimile, fiind provocate de impulse conduse prin aferențe de origine corticală, poartă și numele de potențiale asociative.

Stimularea senzitivă-senzorială - tactilă, vizuală, auditivă-produce potențiale evocate primare rapide - cu latență mică - în aria specifică și potențiale evocate extraprimare tardive - cu latență mai mare, dispersate în alte arii și aria primară. Anestezicele produc scăderea potențialelor evocate extraprimare, ceea ce explică punerea lor tardivă în evidență și pe encefalul izolat - în acest model experimental anestezia nu este necesară deoarece aferențele medulare sînt secționate. Cloraloza, anestezic de laborator,



nu numai că nu produce scăderea amplitudinii potențialelor evocate extraprimare, ci o exacerbează, ceea ce a permis identificarea potențialelor extraprimare pe electrocorticogramă (ECOG).

Datele experimentale obținute la pisică în stare de veghe - cu electrozi corticali implantați cronic - arată că, în aceste condiții, potențialele asociative sînt puternic influențate de starea de atenție; la animalul în stare de alertă, cu manifestări electrocorticografice accelerate, potențialele asociative dispar.

Potențialele evocate extraprimare se manifestă bilateral la stimulare unilaterală, prezintă latență mai mare decît potențialele primare și dispar la stimularea repetată - prin apariția fenomenului de oboseală. În condiții de stimulare repetată la intervale convenabile de timp, prin stimularea diferitor tipuri de receptori sau a unor puncte îndepărtate unul de altul, se constată fenomenele de ocuzie și facilitare, ceea ce demonstrează convergența impulselor de diferite origini pe același grup de neuroni. Prin folosirea de microelectrozi s-a demonstrat fenomenul de convergență la nivel de neuron și că aferențele unui neuron sînt diferite de ale neuronului vecin.

Cortexul prefrontal

Cortexul prefrontal sau orbito-frontal este reprezentat prin ariile 9, 10 și 11 Brodmann, situate anterior față de ariile motorii 4, 6 și 8 și prin cortexul circumvoluțiilor orbitare, care se prelungește pe fața inferioară a emisferelor pînă la extremitatea anterioară a corpului calos - ariile 12, 13, 14, 24, 44 și 47. Prezintă un mare număr de fibre de proiecție, de asociație și comisurale, datorită cărui fapt leziunile sale produc importante tulburări funcționale - de personalitate și de comportament.

Stimularea ariilor prefrontale la maimuță produce reacții vegetative - modificări respiratorii, vasomotorii, cardiace, tensionale și ale motilității gastro-intestinale. Stimularea capătului central al vagului produce potențiale evocate pe cortexul orbital și a fibrelor vagale aparținînd pulmonilor - numai în aria 13.

Ablația bilaterală a lobului prefrontal la maimuța superioară - singura de la care datele pot fi transpuse la om - nu produce paralizie și nici anestezie, dar determină modificări de persona-

litate și comportament. Animalul devine inițial apatic și inexpressiv; se deplasează puțin și mișcările sale sînt lente. Ulterior, după cîteva săptămîni, se instalează o stare de hiperactivitate motorie - animalul se deplasează continuu dar fără nici un scop; poate prezenta accese de furie; hipermotilitatea pare să fie dependentă de aria 13, care prezintă conexiuni cu hipotalamusul și nucleul caudat; lezarea ariei 14 poate produce accese de furie.

Ablația ariei 24 produce modificări de comportament - animalul nu se mai teme de om, nu mai prezintă manifestări afective față de celelalte maimuțe, pe care le tratează ca pe niște obiecte - se așează pe ele și le calcă dacă sînt în calea sa - și își pierde agresivitatea.

La om și cimpanzeu ablația lobului frontal produce tulburări ale funcțiilor intelectuale, printre care mai ales a capacității de învățare; scade atenția și uită repede.

Anatomo-clinic în tumorile, rănirile de război și accidente circulatorii ale lobilor frontali se constată tulburări de caracter, stări de euforie, manifestări joviale și de fanfaronadă - și tulburări comportamentale - pasivitate, manifestări puerile.

Neurochirurgical prin secționarea fibrelor aferente și eferente a regiunii prefrontale - lobotomie prefrontală - se produce importante tulburări de personalitate, modificări ale emotivității și scăderea anxietății.

Cortexul orbito-frontal se consideră că are rol important în procesele de sinteză, de organizare și seriere a actelor în timp - procese legate de funcția de inteligență.

Eferențe motorii corticale

Fibrele eferente ale cortexului motor formează sistemul piramidal, extrapiramidal, și oculo-cefalogir.

Sistemul piramidal este format din fibre nervoase de origine corticală diferită prin care se stabilește legătura cu nucleii nervilor motori cranieni și cu centri nervoși medulari; primele formează fasciculul geniculat și ultimele - fasciculul cortico-spinal sau piramidal propriu-zis.

Fasciculul geniculat este format din eferențe pornite din partea inferioară a frontalei ascendente, care ajunse la nivelul

protuberanței, se împart în trei fascicule - masticator, facial, al marelui hipoglos ; se distribuie după încrucișare la centrii motori ai nervilor cranieni.

Fasciculul piramidal

Este format din fibre nervoase cu originea nu numai în ariile 4 și 6 Brodmann deoarece degenerarea, în totalitate a fibrelor piramidei bulbare se produce numai în condițiile ablației și a cortexului lobilor frontal și parietal, de asemenea stimularea antidromică produce potențiale evocate difuze și cu viteze diferite de propagare în aria 4, cortexul frontal și parietal.

Fibrele fasciculului piramidal în partea inferioară a bulbului în majoritatea lor, trec de partea opusă - în cordoul lateral al măduvii și formează fasciculul piramidal încrucișat. Aproximativ 15 % din fibrele piramidale nu se încrucișează și coboară în măduvă formând fasciculul piramidal direct.

Fibrele fasciculului piramidal încrucișat fac sinapsă cu neuronii motori medulari fie direct, fie prin intermediul neuronilor intercalari.

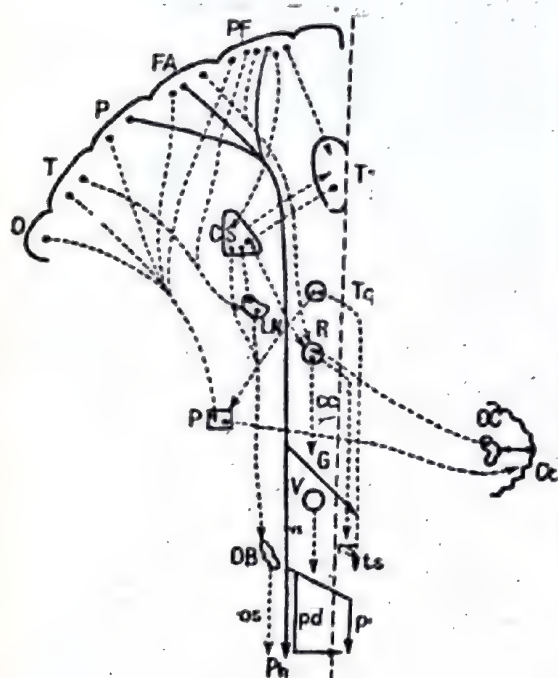
Fibrele fasciculului piramidal direct au deosebită importanță în procesele de recuperare funcțională în condițiile lezării fasciculului piramidal încrucișat; fac sinapsă cu motoneuronii coarnelor anterioare prin intermediul neuronilor intercalari.

Sistemul extrapiramidal

Este format din fibrele nervoase cu originea în ariile motorii extrapiramidale; predomină fibrele ce pornesc din ariile 6-precentrală - și 21 temporală,

Fibrele sistemului extrapiramidal, spre deosebire de a sistemului piramidal, nu stabilesc legături direct cu motoneuronii spinali, ci prin intermediul diferitor structuri subcorticale, cu funcții reflexe diferite, structuri în care stabilesc sinapsă și alte oăi nervoase (fig. 154); eferențele acestor structuri stabilesc sinapsă cu motoneuronii medulari - prin intermediul fasciculelor rubro-spinal, olivo-spinal, tecto-spinal și reticulo-spinal.

Fig. 154



Schema sistemului piramidal și extrapiramidal, O, T, P., FA, PF - regiunile corticale: occipitală, temporală, parietală, frontală, ascendentă, prefrontală; Tc - tuberculul quadrigemen; T- talamus; CS-corpi striati; IN-locus niger; R- nucleu roșu; P-nucleii punții; C- cerebel; Oc-oliva cerebeloasă; V- nucleu vestibular; OB- oliva bulbară; cc- fasc. central al calotei; ts- fasc. tectospinal; vs- fasc. vestibulo-spinal; cs- fasc. olivo-spinal; pi-pd, ph-piramidal încrucișat, direct, homolateral; G- fasc. geniculat lateral.

CORPII STRIATI

Corpii striati sînt formați din nucleul caudat și lenticular, situați în substanța albă dintre cortex și talamus; nucleul lenticular se împarte în putamen și globus palidus, care sînt separați printr-o lamă subțire de substanță albă. La păsări și mamiferele inferioare, la care cortexul cerebral este mai puțin dezvoltat, corpii striati asigură, din punct de vedere funcțional, producerea mișcărilor celor mai complexe, deci gradul cel mai înalt de integrare motorie - la păsări mișcările de zbor.

La mamiferele superioare integrarea complexă a activității motorii este preluată de către cortexul cerebral. La mamiferele inferioare - cîine, pisică - mișcările de mers continuă să se producă după decorticare dacă se păstrează corpii striati, în timp ce la primat, în condiții analoage, comportamentul motor este absent și distrugerea suplimentară a corpurilor striati nu modifică situația.

Filogenetic, histologic și fiziologic corpul striat se împart în neostriat - reprezentat prin nucleul caudat și putamen - și paleostriat - reprezentat prin globus palidus sau pallidum.

Conexiunile corpurilor striate

Aferențe

Neostriatul primește aferențe din ariile corticale 4,6,8 și 48, din talamus și nucleii suboptostriate-locus niger (fig 155).

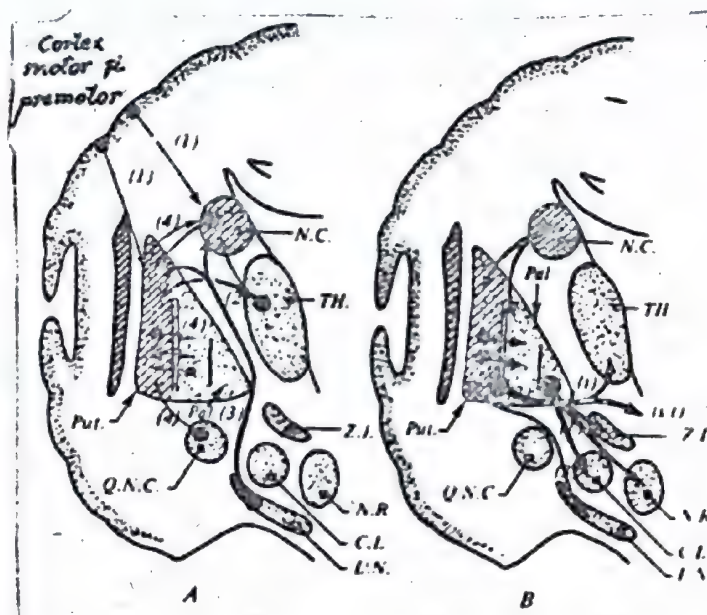


Fig. 155 - Conexiunile corpurilor striate A-aferențe și B-eferențe. NC-nucleu caudat; ONC-coada nucleului caudat; Put.-putamen; Pal.-Pallidum; Th.-talamus; Zi-zona incertă; NR-nucleu roșu; OL-corpul Lays; LN-locus niger.

Aferențele suboptostriate sînt dopaminergice și au, probabil, mare importanță funcțională în bucla strio-nigro-striată, care își exercită acțiunea asupra tonusului muscular și a contracțiilor voluntare.

Paleostriatul primește aferențe din putamen, talamus și paleocerebel.

Eferențe

Neostriatul prezintă eferențe, pornite din putamen, care

stabilesc sinapsă cu nucleii suboptostriați - locus niger - și în talamus. Eferențele, din nucleul caudat și putamen, pentru cortexul cerebral nu sînt unanim recunoscute.

Paleostriatul prezintă eferențe ce stabilesc sinapsă în nucleii suboptostriați - locus niger, corpul Luys, zona incertă, PR, nucleul roșu - și în talamus (fig. 155).

Datele experimentale

Leziunile întinse ale corpurilor striati la cîine și maimuță produc o scădere de mică importanță a motilității și o ușoară rigiditate. Dacă concomitent se practică și excizia ariei 6 rigiditatea devine mult mai intensă, ceea ce arată că corpii striati prezintă funcție sinergică cu cortexul cerebral.

Leziunile unilaterale a neostriatului produc hipertonie de extensie contralaterală - gîtul și trunchiul incovalate cu conș-
vitate către partea leziunii, mișcări de maneaj cu direcția către partea afectată și corectarea posturală tardivă a labelor contralaterale. Tulburările sînt analoage celor produse de hemidecorticare dar se manifestă mai intens și au durată mare.

Distrugerea strict focală unilaterală a paleostriatului nu produce rigiditate, ci din contra reducerea acesteia dacă preexistă prin leziuni ale neostriatului. Corectarea posturală deficitară produsă prin lezarea neostriatului se accentuează prin lezarea și a paleostriatului ; maimuța nu corectează poziția incomodă și neobișnuită a labei, imprimată de experimentator; animalul devine pasiv și acinetic.

Stimularea corpurilor striati la animalele anesteziate nu produce reacții de răspuns decît dacă concomitent are loc o activitate motorie provocată prin stimulare corticală sau subcorticală. În aceste condiții stimularea neostriatului produce inhibarea mișcărilor fazice și stimularea paleostriatului - transformarea mișcării fazice într-o activitate tonică particulară, cunoscută sub numele de plasticitate; stimularea paleostriatului în timpul efectuării unei mișcări de extensie a membrului, produce oprirea și menținerea acestuia în extensie parțială; această manifestare nu are nimic comun cu rigiditatea. Stimularea neostriatului influențează criza epileptică produsă prin stimulare corticală - suprimă compo-

menta fazică motorie și fixează componenta tonică, imprimând corpului o atitudine plastică.

Electrofiziologie stimularea neostriatului produce scăderea undelor alfa pe ECG - imprimând pe prasee aspectul unei reacții de eprire ; modificările traseelor ECG se produc concomitent cu încetarea mișcărilor spontane sau provocate,. Stimularea paleostriatului nu produce modificări ale ECG.

Stimularea neostriatului produce abolirea potențialelor evocate extraprimare - din ariile de asociație, produse prin stimulare cutanată, dar nu influențează potențialele evocate primare - din aria somestezică.

Stricționizarea cortexului frontal produce intensificarea activității electrice de repaus a nucleului caudat și putamen.

Date anatomo-clinice

Tulburările funcționale produse la om de leziunile corpilor striati sînt mai ușor de urmărit decît cele experimentale de la animale, dar datorită caracterului difuz al leziunilor nu se pot stabili localizări funcționale precise.

Leziunile corpilor striati la om produc diskinezii, care, din punct de vedere a manifestărilor, pot fi împărțite în 2 grupe, cunoscute sub numele de coree-atetoză și boala lui Parkinson.

Atetoză constă într-un grup de mișcări involuntare, care sînt mai accentuate la nivelul membrelor superioare și al feței; mișcările membrelor se manifestă continuu, sînt lente și sinuoase, analoage celor din dansurile orientale. Acestea pot deveni însă neregulate, scurte, bruște și de amplitudine mare - de tip coreic (Khercia = dans).

Diskinezia coree-atetazică constă într-un complex de mișcări de tip coreic și atetozic, care se caracterizează prin aceea că sînt involuntare, necontrolabile și se exagerează în timpul emoțiilor și eforturilor posturale. În leziunile corpilor striati nu se produce rigiditate musculară și tonusul muscular poate fi ușor scăzut.

Coree-atetoză se produce, în general, prin leziuni întinse ale nucleului caudat și putamen; uneori se constată și leziuni ale nucleului latero-ventral talamic.

Cerec-atetozia a fost obținută experimental prin leziuni ale nucleului caudat și datele obținute fac să se considere că tulburările de motilitate a bolnavilor se datoresc întreruperii căilor inhibitorii pornite din aria 4 8 la talamus prin intermediul nucleului caudat; prin blocarea circuitului talame-cortical aria cortico-motorie ar fi lipsită de influența modelatoare a aferențelor de la nucleii subcorticali.

Boala lui Parkinson - paralizia agitată

Se produce prin leziuni ale paleostriatului și ale locus niger și se caracterizează prin : hipertonie, akinezie și tremurături.

Hipertonia se manifestă, în principal, la nivelul musculaturii de la baza membrelor, dar prinde și celelalte grupe musculare. În cazurile avansate hipertonia devine atât de puternică încât bolnavul poate fi mutat ca o statuie. Reacțiile reflexe tendinoase se obțin din ce în ce mai greu.

Akinezia se manifestă prin tulburări ale mișcărilor fine ale degetelor, tulburări de vorbire și inexpressivitatea feței. Mișcările voluntare și vorbirea devin lente, articularea cuvintelor este defectuoasă; reflexele tendinoase se pun în evidență din ce în ce mai greu datorită intensificării rigidității.

Tremurătura se produce prin contracții ritmice a unui sau mai multe grupe de mușchi antagoniste și se observă, mai ales, la nivelul degetelor, buzelor și limbii, se poate manifesta și prin mișcări de pronție-supinație. Mișcările au frecvența de aproximativ 6/sec, încetează în timpul somnului și se intensifică în timpul emoțiilor; intensificarea din timpul emoțiilor se produce sub acțiunea stimulare a adrenalinei, secretată în exces de către medula suprarenală, exercitate asupra F.R. mezencefalice ascendente; nu se intensifică în timpul mișcărilor intenționale, ceea ce o deosebește de tremurătura din sindromul cerebelos.

Tremurătura parkinsoniană nu a putut fi obținută experimental prin leziuni ale paleostriatului la animale ci numai prin leziuni ale formației reticulate, încât manifestările sale din paralizia agitată s-ar putea să se datorească leziunilor degenerative ale FR și conexiunilor sale ascendente. Administrarea de clorpromazină, care produce inhibarea FR, reduce hipertonia musculară

din parkinsonism. Leziuni ale paleostriatului pot fi observate și în boala hemelitică a noului născut - produsă prin incompatibilitatea de Rh; în caz de supraviețuire, copilul prezintă rigiditate și manifestări cereo-atetozice, care, adeseori, sînt întevărășite de debilitate mintală.

Nucleii extrapiramidali subeptostriați se găsesc intercalați în căile extrapiramidale și sînt reprezentați prin zona incertă, corpul Luys, locus niger și nucleul roșu. Primesc aferente corticale, talamice, striate și cerebeloase și din ei par-nesc căile rubro-olive-spinale. Experimental și patologice leziunile acestora reproduc diskineziile produse de leziunile corpilor striati.

În leziunile corpului Luys, la om, se constată crize spontane de mișcări de ansamblu necoordonate de partea contralaterală-hemibalism. Mișcările sînt de origine corticală și dată fiind gravitatea bolii s-a propus excizia ariei 6 sau secționarea fibrelor pornite din acesta la aria 4.

Leziunile lui locus niger la pisică produc manifestări analoage celor din boala lui Parkinson - tremurătura de repaus cu frecvență joasă, atitudinea rigidă a corpului și inexpressivitatea feței. Întreruperea căii nigro-striate produce dispariția dopaminei din striatul homolateral și în boala lui Parkinson este caracteristică scăderea dopaminei în corpii striati. În leziunile patologice la om a lui locus niger se constată tremurătura tipică parkinsoniană, care dispare după excizia ariei 6.

Nucleul roșu prin partea sa magnocelulară (paleorubrum) are rol în reglarea tonusului muscular (vezi rigiditatea de de-se-rebrare) și prin partea sa parvocelulară (neorubrum) controlează motricitatea automată și voluntară.

Experimental la maimuță și patologice la om, leziuni ale nucleului roșu produc tremurătura statică și mișcări cereo-atetozice de partea opusă a corpului.

Alecortexul - cortexul vechi

Se găsește la nivelul hilului emisferelor cerebrale și reprezintă numai 1/12 din suprafața emisferelor cerebrale. Primește aferențe ale sensibilității olfactive, ceea ce a făcut ca se consi-dere că are rol numai în olfacție de unde și numele de rinencefal.

În dezvoltarea filogenetică însă, mai ales la mamifere, deci în paralel cu dezvoltarea neocortexului, deși suprafața sa scade, prin conexiunile ce le stabilește cu nucleii corticali, sfera sa de activitate se lărgeste - participă în coordonarea reacțiilor vegetative și de comportament. Pe baza acestor considerente termenul de rinencefal tinde să fie înlocuit prin termenul de sistem limbic.

SISTEMUL LIMBIC

Sistemul limbic, cunoscut și sub numele de creier visceral, este format din zona de substanță cenușie din jurul hilului emisferelor cerebrale, dispusă sub formă de inel-limbă - și nucleii subcorticali cu care aceasta stabilește conexiuni.

Zona de substanță cenușie corticală este formată din două inele concenrice, separate prin scizura hipocampului; inelul intern prezintă citoarhitectonie caracteristică allocortexului, anatomic este reprezentat prin hipocampul propriu-zis sau cornul lui Ammon și funcțional are rol principal în olfacție; inelul extern are structură analoagă mezocortexului și este format din girus cinguli și circumvoluția hipocampului - girus hipocampi, care în partea sa anterioară formează uncusul.

Dintre structurile subcorticale ale sistemului limbic cele mai importante sînt nucleul amigdalian - amigdala - și nucleii septali.

Sistemul limbic prezintă numeroase conexiuni cu structurile nervoase de vecinătate - talamus, hipotalamus, FR și neocortex.

Aferențele sale sînt de origine senzorială, corticală, hipotalamică și reticulară. Eferențele merg în hipotalamus anterior, în nucleii motori - somatici și vegetativi - ai trunchiului cerebral și măduvii spinării și în neocortexul de vecinătate.

Funcțiile sistemului limbic

Datele experimentale, obținute prin lezarea și stimularea structurilor componente ale sistemului și datele de electrofiziologie arată că sistemul limbic are rol în producerea reacțiilor complexe somatice și vegetative, care în ansamblu desfășurării lor constituie acte comportamentale de prim ordin și cu caracter afectiv. Are de asemenea rol în menținerea stării de veghe și de somn.



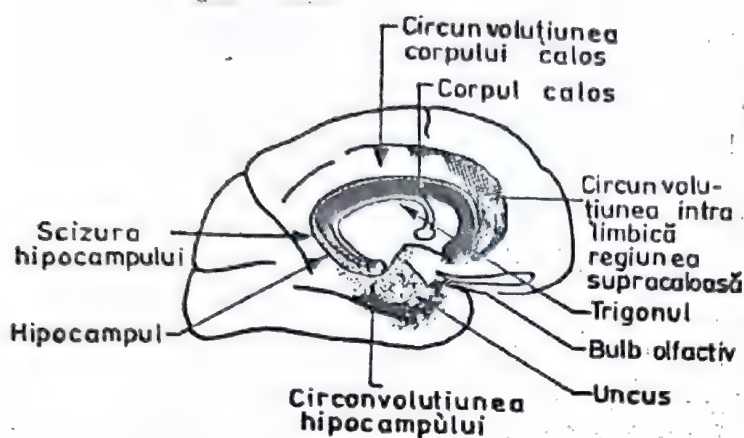


Fig. 156

Schema sistemului limbic la om.

Aferențele spino-talamice și interceptive trec prin hipotalamus, din care pot ajunge în sistemul limbic fie direct fie prin intermediul talamusului.

La animalul anesteziat stimularea ariilor corticale ale sistemului limbic produce, în funcție de gradul de anestezie, intensificarea sau scăderea reacțiilor de tip simpatic și parasimpatic; creșterea sau scăderea presiunii sanguine, midriază, inhibarea motilității gastrice și intensificarea sau reducerea mișcărilor respiratorii. Reacțiile motorii somatice prezintă de asemenea caracter bivalent - sunt inhibitate sau exacerbate; în condiții de anestezie profundă stimularea produce scăderea tonusului muscular și a reacțiilor reflexe tendinoase; în anestezia superficială stimularea produce contracții musculare clonice.

La animalul neanesteziat - pisică și maimuță - stimularea nucleului amigdalian, prin electrozi implantați cronic, produce contracții musculare organizate, caracteristice reacțiilor de apărare - de fugă, teamă, furie și agresivitate, care sunt însoțite de reacții vegetative - tahicardie, hipertensiune, zburcarea părului, salivare și țipete caracteristice. Stimularea hipocampusului produce imobilizarea animalului, atitudine de înțepenie neliniște și emiterea de sunete cu caracter de suferință.

Distrugerea - bilaterală a sistemului limbic, deși nu poate fi realizată în condiții optime, dă indicații că în absența acestuia apar modificări comportamentale privind sexualitatea și agresivitatea.

Indepărtarea amigdalei și a cortexului de vecinătate - la pisică și maimuță - produce hipersexualitate și dereglarea com-

portamentului sexual - lipsa diferențierii de sex și specie ; această dereglare - hipersexualitatea și dereglarea de comportament sexual - demonstrează rolul structurilor nervoase în producerea instinctului sexual și într-un cadru mai larg, acțiunea de control a cortexului cerebral asupra reacțiilor instinctive. Din aceste date rezultă de asemenea că comportamentul sexual nu este numai de natură hormonală - injectarea de hormoni la animalele normale nu produce manifestări de hipersexualitate comparabile celor obținute prin lezarea sistemului limbic. Efectele castrării la animalele cu sistemul amigdalian distrus sînt totuși mai reduse decît la marteori ceea ce demonstrează că comportamentul sexual normal este sub control neuro-endorin.

Leziunile distructive ale cortexului limbic - girus cinguli și nucleii amigdalieni - produc dispariția reacțiilor de agresivitate dintre diferitele specii: cîine - pisică, pisică-șoarece, șobolan-șoarece. 15-20 % din șobolanii albi de laborator sînt agresivi față de șoarecii introduși în aceeași cușcă și îi omorî, indiferent de necesitatea alimentară. Distrugerea bilaterală a amigdalei la aceste animale produce dispariția completă și definitivă a agresivității față de șoareci.

Datele experimentale prezentate arată că sistemul limbic participă în organizarea actelor comportamentale complexe și le imprimă acestora caracterul de afectiv.

REFLEXELE CONDITIONATE

Reflexele se împart în două mari grupe - reflexe înăscute și reflexe dobîndite.

Reflexele înăscute - absolute, necondiționate - sînt ereditare, constante și prezintă caracter de specie; au rol esențial în producerea reacțiilor organismului, dar singure sînt incapabile să asigure adaptarea organismului la condițiile de mediu.

Reflexele dobîndite sau condiționate apar și se dezvoltă în cursul vieții individuale a animalului și omului, sînt instabile și pentru formarea lor sînt necesare anumite condiții ; sînt foarte numeroase și în totalitatea lor constituie experiența personală a individului ; reprezintă tipul cel mai simplu și cu caracter general de învățare.

Elaborarea reflexelor condiționate

Condiționarea clasică, fundamentată de către I.P.Pavlov și școala sa, constă în asocierea unui excitant indiferent pentru o anumită reacție cu excitantul fundamental - necondiționat - al reacției date; excitanții sonori și luminoși sînt indiferenți pentru secreția salivară - nu provoacă reacție secretorie salivară, în timp ce hrana introdusă în gură se comportă ca excitant fundamental - provoacă reacția secretorie salivară. Prin asocierea repetată a excitantului indiferent - sonor sau lumines - cu excitantul fundamental - hrana - se constată că primii devin capabili să provoace reacția secretorie salivară - excitantul indiferent s-a transformat, prin asociere cu excitantul fundamental, în excitant condiționat; acțiunea excitantului fundamental în cadrul asocierii pentru elaborarea reflexelor - condiționate este cunoscută și sub numele de întărire. Excitant-stimul - condiționat poate deveni orice agent extern sau intern, care este capabil să producă stimularea unui sistem receptor. Creșterea concentrației CO_2 în sânge produce, prin stimularea centrului respirator bulbar, modificări respiratorii; un sunet asociat cu inhalarea unui amestec gazos în care concentrația CO_2 este crescută produce, după un număr de repetări, modificări respiratorii - în absența creșterii concentrației de CO_2 în sânge. Excitantul devenit condiționat, prin întărire poate fi folosit pentru elaborarea de noi reflexe condiționate - prin asociere cu un excitant indiferent; reflexele condiționate formate prin asocierea de excitanți indiferenți cu excitanți condiționați - de al doilea și al treilea ordin - formează grupa reflexelor condiționate de ordin superior. Corespondența în timp a activării diferitelor tipuri de receptori prin stimuli adecvați - indiferenți și fundamentali - oferă posibilitatea nelimitată a formării de reflexe condiționate - somatice și vegetative - și arată importanța acestora în integrarea nervoasă, în adaptarea organismului la condițiile de mediu și în comportamentul individual. Reflexele condiționate interreceptive se formează mai greu dar edată formate sînt mai persistente în timp.

Condițiile de elaborare a reflexelor condiționate

1. În cadrul asocierii celor doi stimuli, stimulul indiferent este necesar să precedă, cu câteva secunde, stimulul fun-

damental, condiție în care primul devine semnal pentru al doilea.

2. Animalul să fie în stare de veghe, în condiții de perfectă sănătate și asupra sa să nu-și exercite acțiunea nici un alt stimul, care să pună în stare de activitate și un alt centru cortical. Pentru realizarea acestui deziderat experimental, I.P. Pavlov a folosit camere speciale, izolate fonio- turnurile tăcerii; experimentatorul urmărește și înregistrează reacțiile fără să poată fi observat de animal - dintr-o cameră vecină.

3. Stingerea reacțiilor de investigație a animalului față de ambianța experimentală și stimulul indiferent propus pentru condiționare.

Elaborarea reflexelor condiționate se face mai ușor la animalele tinere și în condițiile excitabilității crescute a centrului reflex activat prin stimulul fundamental - reflexul condiționat salivar se elaborează mai ușor la animalele flămânde.

Desfășurarea elaborării reflexelor condiționate

Elaborarea reflexelor condiționate se face treptat și poate fi împărțită în trei faze : de generalizare, de consolidare și de diferențiere; în cadrul elaborării reflexului condiționat salivar la un sunet cele trei faze se manifestă : a) generalizarea prin declanșarea secreției salivare și de către alte sunete decît cel propus pentru condiționare și întărit, latență mare și număr redus de picături de salivă; b) consolidarea prin creșterea cantității de salivă secretată, și latența mai redusă; c) diferențierea - reacția secretorie salivare se produce numai la sunetul întărit și nu și la sunetele cu număr de vibrații apropiate.

Electroencefalegrafie - se constată modificări importante ale traseelor, care în condițiile condiționării unui sunet, schematic sînt următoarele :

a) În perioada de timp corespunzătoare stingerii reacției reflexe de investigație - la sunetul propus pentru condiționare, acesta provoacă potențiale evocate în aria auditivă și desincronizare corticală generalizată.

b) În perioada de asociere a sunetului cu hrana inițial se produce reducerea desincronizării generale și apoi, premergîte: apariției primelor reacții secretorii condiționate, intensificarea desincronizării.

c) In perioada de diferențiere are loc limitarea treptată a desincronizării și reducerea acestora la aria corespunzătoare sunetului condiționat - se produce potențialul evocat condiționat.

Inhibiția corticală

După I.P.Pavlov procesele fundamentale pe care se bazează întreaga activitate a sistemului nervos, inclusiv a cortexului cerebral, sînt excitația și inhibiția. Inhibiția ca și excitația este un proces celular activ, prezintă grade diferite de intensitate și a fost împărțită în inhibiție externă și internă.

Inhibiția externă a reflexelor condiționate se produce sub acțiunea unui agent extern, care determină apariția unui focar supraadăugat de excitație corticală și care se manifestă printr-o altă reacție reflexă. In timpul secreției salivare reflex-condiționate zgometul făcut de închiderea unei uși, aprinderea unui bec etc. produc scăderea sau încetarea reacției secretorii salivare. Stimulul extern survenit a provocat un focar supraadăugat de activare corticală și a determinat reacția de investigație.

Inhibiția internă, spre deosebire de inhibiția externă, se instalează lent, necesită condiții speciale de dezvoltare și se împarte în inhibiție prin stingere, de diferențiere, de întîrziere și condiționată.

Inhibiția prin stingere - extincția-survine prin folosirea repetată a excitantului condiționat fără întărire; în absența întăririi excitantul condiționat pozitiv se transformă în excitant condiționat negativ.

Inhibiția de diferențiere se dezvoltă prin limitarea treptată a procesului de generalizare a excitației. In cazul unui reflex condiționat salivar la un sunet cu 1000 c/s reacția secretorie se produce și la sunetele de 1100 și 900 c/s. Dacă sunetul de 1000 c/s este întărit și cele 1100 și 900 c/s se aplică fără întărire se ajunge ca reacția să se producă numai la primul și să lipsească la sunetul cu 950 c/s și 1050 c/s. Sunetul de 1000 c/s întărit provoacă în cortex un proces de excitație și cele de 1100 și 900 c/s - procese de focare de inhibiție.

Inhibiția condiționată - se dezvoltă prin folosirea unui cuplu de excitanți, dintre care unul condiționat - aprinderea unui

bec - și altul indiferent - e sonerie ; prin folosirea cu întărirea a aprinderii becului se produce reacția secretorie salivară și prin folosirea repetată fără întărire a cuplului lumină-sonerie reacția secretorie salivară încetează să se mai producă - la această inhibiție reflex-condiționată.

Inhibiția prin întârziere se dezvoltă în condițiile alungirii intervalului de timp care separă acțiunea stimulului fundamental-întărirea-de stimulul condiționat. Reacția reflex condiționată în aceste condiții nu se mai produce la începutul ei către sfârșitul aplicării stimulului condiționat - înainte de aplicarea (întârziată) a stimulului fundamental - înainte de întărire. Inhibiția prin întârziere poate provoca starea de somn. Electrofiziologic la nivelul ariei corticale condiționate se produce înlocuirea reacției de oprire și a potențialului evocat condiționat cu unde lente ritmice, care cuprind întreg cortexul cerebral.

Electroencefalografic inhibiția externă se manifestă printr-o desincronizare difuză - generală - și suprimarea potențialului evocat condiționat, iar inhibiția internă prin modificări proprii fiecărei forme; în extincție se produce reducerea treptată a manifestărilor electrice condiționate și în diferențiere - limitarea și focalizarea desincronizării.

Inhibiția supraliminară sau de protecție survine în condițiile intensității crescute a excitantului condiționat, folosirii concomitente a doi stimuli condiționați și a succesiunii la intervale scurte de timp a stimulului condiționat; se datorește supra-solicitării și depășirii capacității funcționale a cortexului cerebral, condiție în care se produce trecerea procesului de excitație în proces de inhibiție.

Mecanismul formării reflexelor condiționate

După I.P.Pavlov și școala sa formarea reflexelor condiționate - închiderea circuitelor reflex-condiționate - are loc în segmentul cel mai evoluat al sistemului nervos - la mamifere în cortexul cerebral; în sprijinul acestei afirmații este faptul că extirparea neocortexului - decorticarea - produce dispariția reacțiilor reflex condiționate anterior elaborate și imposibilitatea elaborării de reflexe condiționate. Elaborarea reflexelor condițio-



nate are loc prin coincidența în timp a acțiunii stimulului indiferent și absolut, ceea ce determină formarea a două focare de activare corticală - unul produs de excitantul indiferent în aria de proiecție specifică și altul la nivelul proiecției fibrelor centrului reflex subiacent, activat de către stimulul fundamental. Între cele două focare de activare corticală, prin întăriri repetate, se creează o legătură funcțională nouă, anumite sinapse corticale devin permeabile pentru impulsurile nervoase din ariile de proiecție senzitivo-senzoriale către zona de reprezentare corticală a excitantului fundamental. Crearea și bătătorirea acestei căi noi, formate în cortex, se datorește iradierii procesului de activare - de la locul său de apariție.

Ulterior au putut fi elaborate reflexe condiționate și la animalele decorticate, dar este cunoscut că ablația integrală a neocortexului este imposibilă; trebuie de asemenea de reținut faptul că reflexele condiționate la lumină și sunete, obținute după îndepărtarea ariilor corticale vizuale și auditive, sînt puțin discriminative - rudimentare.

Rolul F.R. în formarea reflexelor condiționate

Formația reticulată facilitează procesele corticale de formare a reflexelor condiționate, fapt ce rezultă din însăși rolul său de sistem activator ascendent - activator cortical.

La animalele decorticate închiderea circuitelor reflex condiționate se poate realiza în FR.; fenomenul se explică prin convergența la nivelul acestuia a impulselor produse de stimulul indiferent și stimulul absolut și rolul funcțional al F.R. ca sistem facilitator și inhibitor descendent - somatic și vegetativ. Convergența reticulară a impulselor produse de cei doi stimuli - indiferent și absolut - se realizează prin colateralele căilor specifice de conducere pe care le primește F.R. În procesul elaborării reflexelor condiționate FR își exercită acțiunea prin procesul de activare corticală și prin procese de facilitare și inhibare.

Distrugerea prin electrocoagulare a FR mezencefalice suprimă posibilitatea formării de reflexe condiționate și, prin electrocoagulări limitate ale acestuia, s-a reușit să se obțină abolirea reflexului condiționat salivar, fără perturbarea stării vigile a

animalului.

Electrofiziologie, prin fixarea cronică de microelectrozi pe cortexul cerebral și în FR, s-a arătat că fenomenele electrice subcorticale preced pe cele corticale și că potențialul evocat condiționat din FR mezencefalică se manifestă înaintea potențialului evocat condiționat cortical.

F.R. are rol important în formarea și producerea reflexelor condiționate, dar reflexele condiționate a căror circuit se închide în FR nu prezintă semnificație funcțională - acestea nu pot fi observate decât după decorticarea animalelor.

În prezent, pe baza datelor de electrofiziologie, se admite că mecanismul de formare a reflexelor condiționate este cortico-subcortical. Formarea reflexelor condiționate implică asocierea funcțională a mai multor structuri cerebrale - arii receptoare și efectoare corticale, F.R. și sistemul difuz talamic.

Importanța condiționării

Condiționarea, la om și animalele superioare, are deosebită importanță în adaptarea organismului la condițiile complexe ale mediului de viață, care se găsește în continuă schimbare. În timpul vieții individuale a omului și animalului, prin corespondență în timp (asociere) a acțiunii diferiților excitanți indiferenți față de o reacție dată - somatică sau viscerală - cu excitanți fundamentali ai acestora, se formează reflexe condiționate naturale. Secreția salivară produsă la vederea sau mirosirea anumitor mâncăruri, modificările cardio-vasculare și respiratorii ale subiecților produse sub acțiunea ambianței zilnice de muncă și ^aalergărilor la start sînt reacții reflexe condiționate.

În timpul vieții individuale și în raport cu condițiile de viață a fiecărui subiect, prin asocierea întîmplătoare în timp a acțiunii excitanților indiferenți cu excitanți fundamentali și cu excitanți deveniți condiționați anterior, sau prin educație se formează noi și noi legături temporare, care măresc permanent capacitatea de adaptare a organismelor la condițiile de viață. Se formează stereotipii dinamice - acte complexe motorii în care o reacție reflexă condiționată determină pe următoarea și așa mai departe încît adaptarea devine automată și se produce cu efort minim cortical. Educația, deprinderile, comportamentul individual cu

manifestările sale pozitive și negative reprezintă manifestări ale activității cortexului cerebral la baza căreia se găsește formarea de reacții reflexe condiționate naturale - produse în condițiile vieții.

Actele comportamentale ale animalului și omului se produc prin îmbinarea de reacții reflex condiționate și reflex necondiționate. Se poate considera că reacțiile reflex necondiționate pure se produc doar o singură dată în viața subiectului - în timpul stimulării pentru prima dată a receptorilor respectivi.

Excitanții - stimulii - condiționați preced pe cei fundamentali, încât primii se comportă ca semnale ale ultimilor; zgomotul de veselă, aspectul de prezentare și mirosul mâncărilor preced ingerarea acestora și secreția salivară reflex condiționată precede pe cea produsă de stimulul absolut - stimulul condiționat se comportă ca semnal al celui fundamental. Animale decorticate prezintă reacție salivară numai la introducerea hranei în gură și absența excitanților condiționați alimentari - a semnalelor - produce tulburări de comportament, ce pun în discuție însăși existența animalului. Animalul decorticat - cîinele - se deplasează, mestecă, prezintă secreție salivară, dar nu-și mai caută hrana și nici nu e apucă dacă se găsește în fața sa. În absența rolului semnalizator al calităților secundare a hranei - aspect, miros - animalele pierd capacitatea de integrare a reacțiilor organismului.

La animalul normal lipsa de hrană și senzația de foame determină, prin stimulare interoceptivă, desfășurarea de reacții reflexe complexe, care constituie actul comportamental de căutarea hranei.

LIMBAJUL VORBIT SI SCRIS

Limbaul este o funcție specific umană, care a apărut și s-a dezvoltat în procesul muncii sociale ca mijloc de comunicare între membrii colectivităților. Folosește semne stabilite convențional, din a căror asociere rezultă silabele și cuvintele, prin care se exprimă ideile; după felul semnelor folosite - audibile sau vizibile - se distinge limbaul vorbit sau articulat și limbaul scris.

În studiul fiziologie al limbajului se urmărește stabilirea ariilor corticale - senzitive-senzoriale și motorii - implicate

în limbajul vorbit și scris și mecanismele de producere și modelare a sunetelor din vorbirea articulată - fonația.

Fonația

Organul fonației este laringele, parte componentă a aparatului respirator, care este ^{format} dintr-un schelet cartilaginez, din țesut fibros, un grup de mușchi - dispuși aproape simetric - și corzile vocale.

Corzile vocale sînt formate din fibre aponevrotice și fibre ale mușchiului tirearitenoidian; pe secțiune au formă triunghiulară; fața superioară este plană și cea inferioară concavă; sînt acoperite de o mucoasă formată dintr-un epiteliu cilindric ciliat și glande mucoase. Marginile libere ale corzilor vocale sînt acoperite de un epiteliu pavimentos stratificat și spațiul dintre acestea formează glota. Contractia mușchilor cricotireoidieni produce creșterea tensiunii corzilor vocale (fig. 157) și mișcări intrinsece ale acestora.

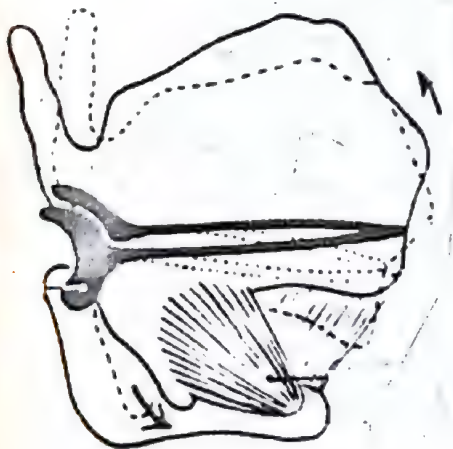


Fig. 157

Întinderea și apropierea corzilor vocale, cu închiderea glotei - prin contractia mușchilor cricotireoidieni. Prin bascularea în sus a cartilajului tiroidian și rămînerea în poziție a aritenoidizilor se produce separarea extremităților de inserție a corzilor și întinderea acestora.

Forma și deschiderea glotei sînt dependente de contractia mușchilor proprii ai laringelui (fig. 158).

Mobilizarea scheletului cartilaginez al laringelui prin contractii sinergice a mușchilor laringelui produce modificări de formă și dimensiuni ale fantei glotei corespunzătoare emiterii unui anumit sunet.

Inervația laringelui

Laringele este inervat de către laringeul superior și laringeul inferior sau nervul recurent, care se comportă ca nerv

Motor.

Laringeul superior prin ramul său extern are funcție motorie - inervează mușchiul cricoaritenoidieni, iar ramul intern asigură inervația sensibilă a laringelui; conține de asemenea fibre vasomotorii și secretorii. Fibrele sensibilității laringelui stabilesc releu în nucleul solitar bulbar și în talamus și se proiectează pe cortex la baza parietalei ascendente și partea anteri-

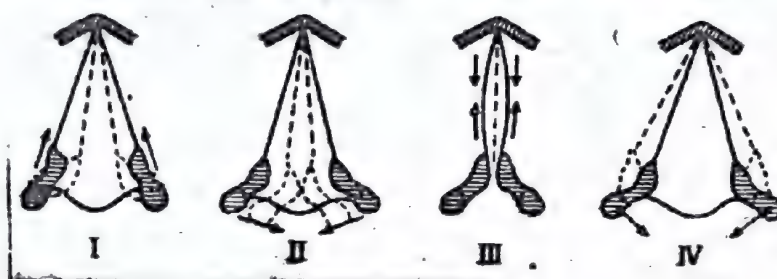


Fig. 158 - Schema acțiunii mușchilor laringelui asupra deschiderii glotei; I și II - apropierea marginilor corzilor vocale prin contractia mușchilor cricoaritenoidieni laterali și aritenoidieni; III - contractia mușchilor cricoaritenoidieni produce închiderea completă a glotei; IV - contractia mușchilor cricoaritenoidieni posteriori produce deschiderea glotei.

cără a circumvoluției parietale inferioare. Fibrele nervoase motorii laringiene sînt de origine bulbară - nucleul ambiguu, nucleu în care fac sinapsă eferențele corticale pînă la partea inferioară a frontalei ascendente.

Secționarea laringelui superior produce anestezia mucoasei laringiene, abolirea reflexului de tuse - provocat prin stimularea mucoasei laringiene, pătrunderea de corpi străini în pulmon - pneumonii; prin paralizia mușchului cricoaritenoidian - tensar al corzilor vocale - vocea devine răgușită.

Secționarea monolaterală a laringelui inferior - recurentului - produce paralizia corzii vocale de partea corespunzătoare, absența mișcării de abducție a acesteia în timpul inspirului și o voce bitonală.

Secționarea bilaterală a recurentului produce paralizia ambelor corzi vocale și subiectul devine afon; produce de asemenea,

prin închiderea glotei - corzile vocale rămânând în adducție, tulburări respiratorii.

Mișcările corzilor vocale se produc în timpul respirației și a fonației. În timpul inapirului se produce o ușoară mișcare de abducție a corzilor vocale, fapt ce poate fi observat cu ajutorul laringoscopului. Mișcarea de abducție - cu lărgirea glotei - ușurează trecerea aerului și devine maximă în timpul inspirului profund. În timpul fonației se produce o mișcare de adducție a corzilor vocale cu strîntarea glotei. În timpul eforturilor se produce închiderea completă a glotei.

Producerea sunetelor

Se datorește trecerii aerului de expir sub presiune prin fanta glotei, a cărei deschidere se modifică în funcție de vibrațiile corzilor vocale, vibrații ce determină eliminarea aerului în jeturi. Tonul sunetelor variază în funcție de starea de tensiune a corzilor vocale și cu variațiile de formă și dimensionale a fantei glotei.

Într-un stadiu premergător producerii sunetelor glota se închide - prin apropierea corzilor vocale - și mușchii expiratori se contractă mărind presiunea aerului în arborele respirator. Ieșirea aerului sub presiune determină producerea sunetelor și vibrarea corzilor vocale.

Presiunea subglotică în conversația obișnuită este de 16 cm coloană apă și în timpul unui sunet ascuțit puternic crește pînă la 100 cm coloană apă. Rolul creșterii presiunii aerului din trahee în producerea sunetelor rezultă și din faptul că la traheotomizați fonația devine imposibilă.

Vibrațiile corzilor vocale în timpul fonației sînt extrem de rapide și pot fi urmărite prin metoda straboscopiei, cinematografierii, ultracinetografierii și a electromiografiei.

Cercetările făcute au arătat că vibrația corzilor vocale se face atât în sens orizontal cît și vertical; că sunetele produse variază în funcție de grosimea marginilor libere a corzilor vocale; că în timpul sunetelor ascuțite marginile libere a corzilor vocale se subțiază ca partea ascuțită a unei lame de ras, iar în timpul sunetelor joase devin rotunde; că amplitudinea vibrațiilor este mai mare în timpul sunetelor grave decît a celor înalte; că



amplitudinea vibrațiilor în sunetele grave este de 3 mm și în cele înalte de până la 1 mm; că intensitatea sunetelor este în raport cu amplitudinea vibrațiilor.

Vibrațiile corzilor vocale și mișcările complexe ale aerului expirat dau naștere unui sunet fundamental și unui mare număr de sunete armonice.

Caracterele generale ale vocii umane sînt comune tuturor sunetelor ; intensitate, ton sau înălțime și timbru.

Intensitatea este proporțională cu amplitudinea de vibrație a corzilor vocale și pentru același sunet crește în funcție de presiunea aerului din trahee - presiunea subglotică. În conversația curentă este de 40-50 dB; poate atinge și 100 dB. Prezintă variații în funcție de dezvoltarea toracelui și de forța de contracție a mușchilor respiratori.

Înălțimea - tonul - este dependentă de lungimea, volumul și gradul de tensiune a corzilor vocale și variază în funcție de sex și vîrstă. În vorbirea obișnuită frecvența medie de vibrație este la bărbat de 100-200 c/s, la femeie de 150-300 c/s și la copil de 200-400 c/s. La copii înălțimea maximă este atinsă la 11 ani și este mai mare la fetițe. De la această vîrstă pînă la pubertate diferențele de ton între băieți și fete sînt minime, dar este ceva mai ridicat pentru fete.

La pubertate, prin modificarea laringelui, se produce scăderea frecvenței de vibrație - are loc fenomenul de schimbare a vocii; scăderea înălțimii este mai importantă la băieți decît la fete și se datorește diferenței de modificare a dimensiunilor corzilor vocale - lungime, lărgime, grosime. Schimbarea vocii reprezintă unul din caracterele sexuale secundare - modificările laringelui se produce sub acțiunea factorilor endocrinii sexuali; nu se mai produce la eunuci - vocea acestora rămîne infantilă. Frecvența de vibrație a corzilor vocale umane variază de la 160 c/s pînă la 2000 c/s. Sunetele din timpul rîsului se produc prin mișcările sacadate ale laringelui, mișcări provocate prin deschiderea bruscă a glotei.

Timbrul vocii este dat de numărul și calitatea sunetelor armonice, care întovărășesc sunetul fundamental și care diferă de la subiect la subiect. Imprimă particularitățile fiecărei voci și

permite diferențierea acestora - aceeași notă emisă de un bariton sau de un tenor.

Cavitățile aeriene supraglotice - faringele, cavitatea bucală și nazală - prin care trece aerul expirat se comportă ca niște camere de rezonanță. La nivelul acestora se produce întărirea sunetului fundamental laringian și selectarea sunetelor armonice, fenomene prin care se imprimă vocii timbrul caracteristic. Schimbarea formei și volumului cavităților aeriene supraglotice, produsă prin deplasarea părților lor constituente mobile - vâlmului palatului, luelei, limbii, buzelor, obrazilor-față de părțile fixe - palatul osos, fesele nazale și arcadele dentare - permite realizarea condițiilor dinamice de formare a vocalelor și consoanelor. Importanța acestor structuri în vorbirea articulată rezultă din modificările vocii în cazurile de malformații ale cavității bucale - buza de iepure, paralizia vâlmului palatului, paralizile faciale, implantarea defectuoasă a dinților, căderea dinților și vegetațiile adenoide.

Invățatul limbajului

Limbajul vorbit începe să se dezvolte către sfârșitul primului an de viață, perioadă de timp în care copilul, prin imitare, începe să pronunțe cuvintele auzite, ceea ce necesită integritatea sistemului auditiv. Cuvântul reproduș este și el auzit și dacă pronunția nu este fidelă prin comparare auditivă și corectări repetate de articulare se ajunge la pronunțarea corectă a cuvântului. Pronunțarea cuvintelor noi devine din ce în ce mai ușoară și la sfârșitul celui de al treilea an de viață pronunțarea acestora devine imediată; oă elaborarea limbajului necesită integritatea funcțională a sistemului auditiv rezultă din faptul că surdul din naștere rămâne mut, în timp ce orbul din naștere vorbește.

Insușirea vocabularului se face prin mecanisme reflex condiționate; cuvântul pronunțat este asociat în mod repetat cu vederea obiectului sau persoanei pe care o reprezintă; ulterior prin asocieri audio-vizuale copilul reușește să arate obiectul sau persoana a căror nume se pronunță; cu timpul copilul pronunță singur cuvântul la vederea obiectului sau persoanei - le recunoaște. În felul acesta să formează un sistem de semnalizare, care se lărgeste progresiv și în care lumea înconjurătoare devine realitate

prin numele obiectelor, fenomenelor, persoanelor. Prin înaintarea în vîrstă copilul trece de la vorbirea concretă - obiect-cuvînt - la vorbirea abstractă - exprimare de idei, care se dezvoltă prin învățare.

Surditatea survenită sub vîrsta de 5 ani determină pierderea limbajului articulat - copilul devine surdo-mut; dacă surditatea survine după vîrsta de 5 ani limbajul cîștigat pînă la această vîrstă continuă să se păstreze. În vorbirea curentă mișcările de articulare a silabelor și cuvintelor sînt tot de origine corticală, dar devin - prin obișnuință - automate.

Limbajul scris începe să fie elaborat la vîrsta de 5-6 ani și formarea sa se produce prin mecanisme analoage celor ale limbajului articulat. Constă în însușirea imaginii vizuale a cuvintelor scrise prin învățare, ceea ce implică integritatea funcțională a sistemului vizual; în paralel are loc și stabilirea relațiilor dintre cuvintele auzite și cuvintele scrise.

Mecanismele corticale ale vorbirii

Mecanismele corticale ale vorbirii - înțelegerea și exprimarea cuvintelor - sînt procese complexe incomplet elucidate. Unanim acceptat este faptul că centrii nervoși ai vorbirii se găsesc în emisfera cerebral stîng la dreptaci și emisfera cerebral drept la stîngaci.

Exprimarea limbajului - vorbit și scris - necesită intrarea în activitate a unui important număr de mușchi - mușchii limbii, buzelor, laringelui, mîinii, care se specializează în producerea mișcărilor de articulare a cuvintelor și a mișcărilor de scris; necesită de asemenea integritatea ariilor senzitive-senzoriale și motorii corticale și căilor motorii descendente. În desfășurarea normală a mișcărilor din vorbirea articulată și scrisă un rol deosebit de important îl au acțiunea de control exercitată de către cerebel și aferențele proprioceptive.

Broca (1861), pe baza datelor anatomo-clinice, consideră că centru nervos al vorbirii articulate - al mișcărilor de articulare a cuvintelor - se găsește la nivelul piciorului circumvoluției frontale ascendente stîngi; această zonă corticală este cunoscută și sub numele de centru lui Broca. Stimularea acestei zone la subiectul în stare de veghe nu produce pronunțarea de cuvinte articu-

late și numai emiteră de sunete, analoage celor care preced accesul de epilepsie. Fenomenul este întru-totul justificat, deoarece stimularea corticală motorie nu se manifestă prin acte comportamentale motorii, ci doar numai prin reacții simple, componente ale actului comportamental motor. Penfield obținând afazie motorie prin ablația zonei din vecinătatea ariei 44 consideră că aceasta corespunde, probabil, centrului Broca. Stimularea acestei zone la subiectul în stare de veghe produce tulburări afazice - face imposibilă pronunțarea cuvintelor. Inșă tulburări de vorbire - afazie - produce și stimularea părții superioare a lobului temporal și a părții posterioare a lobului temporal.

În procesul cortical al limbajului elaborarea și exprimarea acestuia necesită impulse nervoase ale ariilor receptoare senzitive-senzoriale - auditive, vizuale, proprioceptive - și motorii, ceea ce implică fenomene de corelare funcțională pe o zonă corticală mai largă, încât centrul cortical al vorbirii nu poate fi acceptat în sensul strict al cuvintului ci ca o zonă corticală stîngă mult mai întinsă; această zonă, delimitată pe considerente anatomo-clinice - studiul diferitor tipuri de afazii - este prezentată schematic în (fig. 159).

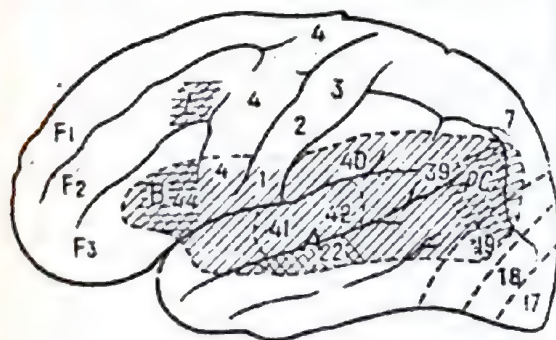


Fig. 159

Schema zonei corticale a limbajului
 A- centru de identificare auditivă a cuvintelor;
 B- centru de articulare a cuvintelor Broca;
 P- pliul curb, centru de recunoaștere vizuală a cuvintelor;
 E- centru scrisului.

Afaziile

Afaziile au fost definite ca tulburări de articulare, de scriere și de înțelegere a cuvintelor auzite și scrise în condițiile integrității funcționale motorii, auditive și vizuale.

Afazia motorie sau de exprimare se manifestă prin imposibilitatea subiectului de a articula cuvintele - anartrie - și de a putea exprima ceea ce gîndește - afazie de exprimare. Bolna ul

înțelege cuvintele auzite sau scrise dar este incapabil să pronunțe cuvintele de răspuns, cu toate că nu prezintă nici o paralizie. Se produce prin leziuni ale piciorului celei de a treia circumvoluții frontale stângi și operculului rolandic - aria 44 Brodmann; se întâlnește foarte rar în stare pură. Obişnuit este întovărăşită de hemiplegie dreaptă şi alte tulburări de vorbire, ceea ce se explică prin extinderea leziunii corticale.

Afaziile senzoriale se manifestă prin lipsa de înțelegere a cuvintelor și corespund agnoziilor. Bolnavul aude ceea ce i se spune dar nu înțelege - surditate verbală - și citește cuvintele scrise dar nu le înțelege semnificația - cecitate verbală sau alexie. Aceste 2 forme de afazie senzorială - surditatea și cecitatea verbală - se întâlnesc foarte rar în stare pură, ele fiind întovărăşite de scăderea capacității intelectuale. Surditatea verbală se produce prin leziuni ale părții anterioare a celei de a doua circumvoluții temporale stângi - aria 22 Brodmann - și cecitatea verbală prin leziuni limitate ale cortexului parastriat - ariile 19 și 39 Brodmann.

În afazia senzorială tip Wernicke, produsă prin leziuni ale zonei tempore-parietală (fig. 160) bolnavul este incapabil de a înțelege un text scris sau vorbit, dar poate încă pronunța silabe și cuvinte și să scrie unele caractere. Bolnavul însă nu mai



Fig. 160

Schema ariilor corticale prin a căror leziune se produce afazia motorie - B- și afaziale senzoriale de tip Wernicke-W.

prezintă raporturile normale dintre idei și cuvintele exprimate - afazie prin deficit intelectual. Vorbirea este incoerentă; bolnavul înlocuiește cuvintele unele prin altele sau le pronunță incomplet - parafazie și jargonofazie.

Polimorfismul tulburărilor afazice se explică prin variabilitatea afectării diferitelor părți ale zonei corticale im-

plicate în procesul complex al vorbirii articulate și scrise,
senă irigată de către artera silviană.

SISTEMUL NERVOS VEGETATIV

1. Particularități morfo-funcționale

Sistemul nervos vegetativ cuprinde totalitatea formațiunilor simpatice-parasimpatice centrale și periferice implicate în reglarea neuremurală a funcțiilor viscerale de întreținere ale organismului.

Termenul vegetativ a fost introdus de Reil (1807) pentru a sublinia faptul că activitatea viscerelor se găsește sub controlul unui dispozitiv nervos diferit de cel somatic, al vieții de relație. În timp ce segmentul cerebro-spinal somatic întreține sensibilitatea și motilitatea voluntară, sectorul vegetativ al sistemului nervos realizează autoreglarea și adaptarea la necesități a funcțiilor vitale (circulație, respirație, digestie, excreție etc.) prin reacții neuroreflexe generale sau locale. Primul sistem asigură relațiile reciproce dintre organism și mediu, iar cel de al doilea stabilește legăturile nervoase și umorale dintre organele aceluiași organism.

La baza particularităților funcționale ale celor două sectoare stau diferențieri de ordin anatomic. Astfel, spre deosebire de fibrele somatice cerebro-spinale care deservesc numai formațiunile motorii și senzitive ale somii, structurile vegetative se găsesc larg răspândite atât la nivelul viscerelor torace-abdominale, cât și în sectorul somatic (aparatură locomotoră, organe de simț, piele etc.) cu dispoziție plexiformă difuză. La rândul lor, centrii coordonatori ai organelor prevăzute cu funcții vegetative sunt situați nu numai în interiorul nevraxului ci și în cazul centrilor somatici, ci și în afara lui.

Pe de altă parte, distribuția intranevraxială a celor două categorii de centri diferă, după cum este vorba de nucleii de origine ai căilor somatice sau vegetative. În primul caz, centrii sunt etajați de-a lungul întregului sistem nervos cerebro-spinal, iar în cel de al doilea premonință în anumite sectoare ale nevraxului, cu localizare specifică pentru nucleii simpatici și parasimpatici.

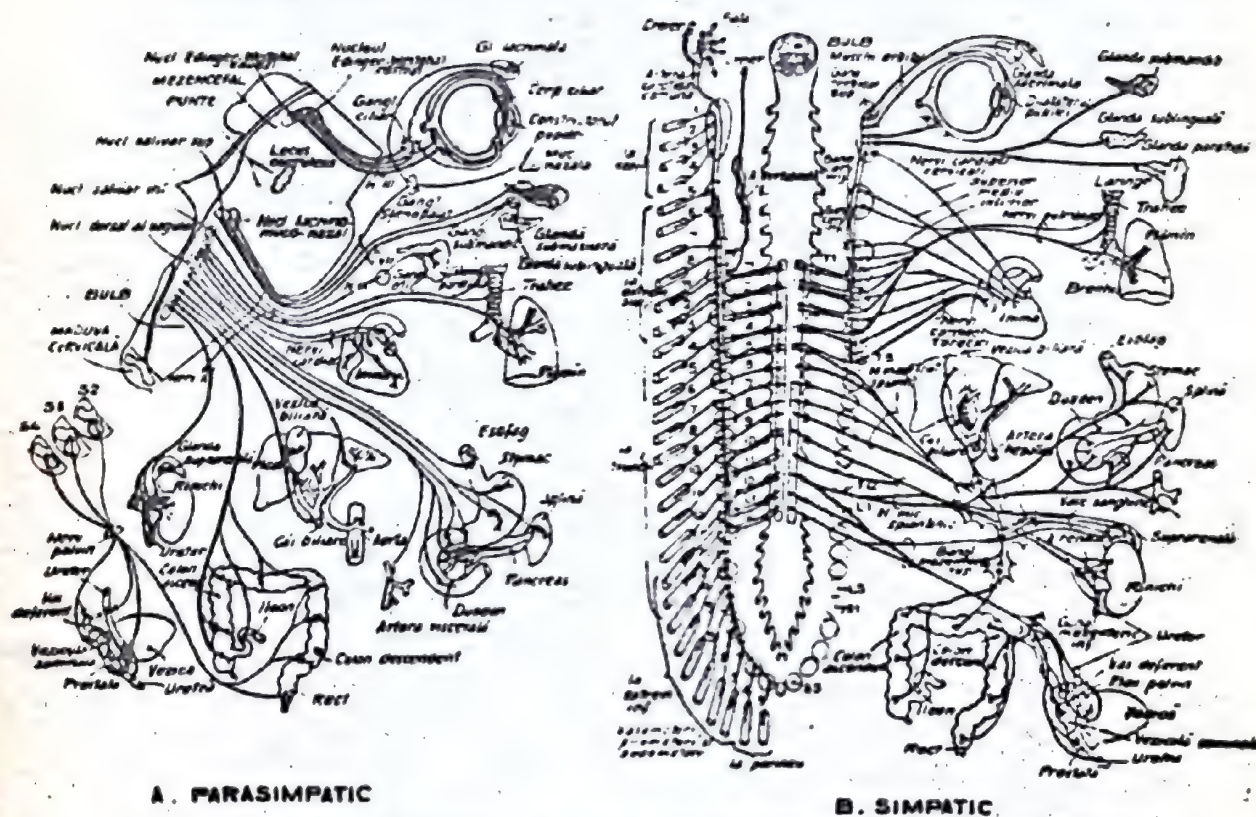


Fig. 161 - Centri și distribuția inervației simpatico-parasimpatice.

Din punct de vedere anatomo-fiziologic, se distinge sistemul nervos vegetativ e parte centrală, intranevraxială și alta periferică extranevraxială. Componenta vegetativă centrală este reprezentată de centri și căile simpatico-parasimpatice situate la diferite niveluri ale axului cerebros-pinal, iar cea periferică, de lanțurile ganglionare laterale și prevertebrale, de la care pleacă fibrele vegetative postganglionare către organele efectoare. Spre deosebire de centri simpatici care predomină în hipotalamus și celele intermediare-laterale a măduvei dorsale-lombare, nucleii parasimpatici au sediu oranie-sacrat. Cercetările electrofiziologice din ultimile decenii au precizat că întregul nevrax, de la socarta cerebrală și pînă la măduva sacrată conține numeroase elemente neuronale vegetative izolate sau grupate sub formă de nucleii simpatici

și parasimpatici.

La nivelul scoarței de exemplu, se găsesc atât zone de proiecție corticală ale unor aferențe vegetative, cum sînt cele din vecinătatea ariilor somatice sau din cortexul asociativ, cît și agregate umorale eferente cu rol regulator al diferitelor funcții organe-vegetative.

Excitarea electrică a scoarței premotorii și îndeosebi a ariilor 6, 8 și 9 provoacă modificări cardio-vasculare și digestive de tip simpatic sau parasimpatic, în funcție de zona stimulată. În general, topografia ariilor vegetative se intrică intim cu aceea a centrilor somatici atât la nivelul cortexului senzitiv cît și a celui somato-motor. Datorită acestui fapt, diversele acte motorii se însoțesc de reacții cardice și vasculare prompte, în vederea pregătirii vegetative și desfășurării în limite normale a actului respectiv. Controlul cortical al funcțiilor vegetative se exercită prin intermediul centrilor organe-vegetativi subcorticali și medulari. Rolul cel mai important din acest punct de vedere revine hipotalamusului.

Considerat mult timp porțiunea cea mai înalt diferențiată a sistemului nervos vegetativ (creierul vieții vegetative), hipotalamusul este sediul centrilor regulatori ai principalelor funcții vitale și endocrine-metabolice. Ca centru superior de integrare vegetativă, el primește informații din întregul organism prin fibrele aferente de origine reticulă-spinală, talamică, rinencefalică și corticală, declanșatoare de reacții reflexe simpatice-parasimpatice adecvate. (fig. 162)

În felul acesta, regiunea hipotalamică constituie o variabilă răspîntie anatomică și funcțională, cu rol coordonator al celor mai variate forme de activitate nervoasă, începînd cu autoreglarea marilor funcții ale organismului (circulație, digestie, excreție, reproducere, termoreglare etc.) și sfîrșind cu manifestările comportamentale din timpul reacțiilor de adaptare la mediu. Prin nucleii neurosecretori, hipotalamusul controlează activitatea secretorie a hipofizei și a glandelor endocrine subordonate acesteia. La baza conceptului actual de complex hipotalamo-hipofizar stă faptul că în timp ce tropii adenohipofizari sînt lansați în circulație cu ajutorul unor factori eliberatori de natură hipotalamică, hormoni

lor reflexogene preso- și chemoreceptoare, așa cum s-a arătat la capitolele respective.

Ca și trunchiul cerebral, măduva spinării prezintă formațiuni vegetative cu rol de conducere și de centri reflexi. În afara neuronilor de origine ai simpaticului dorse-lombar și parasimpaticului sacrat din coloana intermedio-laterală, măduva conține un număr important de centri și nuclee vegetativi cu funcții specializate. Dintre aceștia fac parte centrul midriatic sau pupilodilatator (cilio-spinal) a lui Budge, centrii viscerali supra- și subdiafragmatici (adrenalinosecretori, vasoconstrictori, sudorali), precum și centrii reflexi ai defecației, micțiunii, erecției și ejaculării din măduva lombe-sacrată.

Trecând la sistemul nervos vegetativ extranevraxial, se știe că de la nivelul centrilor medulari pornesc căile eferente motorii formate din doi neuroni în cazul nervilor simpatico-parasimpatici contrar căilor eferente somatice în constituția cărora intră un singur neuron extranevraxial (fig. 163).

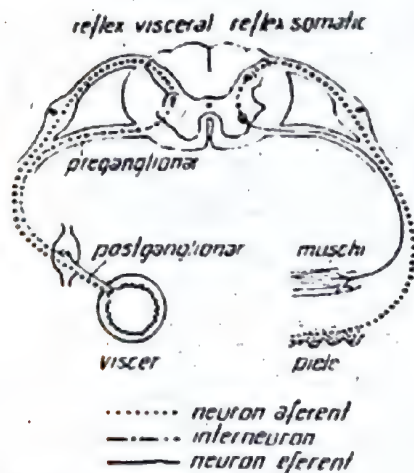


Fig. 163

Arcul reflex somatic și vegetativ

Aceștia se articulează extranevraxial fie în ganglionii paravertebrali, fie în plexurile ganglionare situate la diferite distanțe organelor efectoare. Excepție face doar glanda medulosuprarenală, care comportându-se ca un ganglion simpatic mai dezvoltat, este inervată de fibrele preganglionare ale splanhnicului.

Articulația sinaptică vegetativă extranevraxială are loc la distanță de organele efectoare în cazul neuronilor simpatici și în apropierea acestora sau chiar paravisceral, în cazul filotelor parasimpatice. Acest fapt, permițând fibrelor nervoase preganglionare simpaticice să se articuleze cu un număr mai mare

de neuroni postganglionari, explică sfera de acțiune mult mai largă a simpaticului în comparație cu cea a parasimpaticului.

Spre deosebire de componenta toraco-lombară simpatică, reprezentată de ganglionii latero- și prevertebrali, parasimpaticul periferic este reprezentat de fibrele vegetative emise de centrul parasimpatic de la nivelul celor două extremități ale nevrazului.

La rândul său, segmentul latero-vertebral al simpaticului este alcătuit din ganglionii situați metameric de o parte și de alta a coloanei vertebrale, în timp ce simpaticul prevertebral conține agregate ganglionare și fibre nervoase eferente dispuse în cea mai mare parte sub formă de rețea plexiformă pe fața anterioară a aortei toraco-abdominale sau a uneia din ramurile sale.

Formațiunile ganglionare fac oficiul atât de stație de releu între nucleii vegetativi intraaxiali și organele subordonate acestora, cât și de centrul reflexi periferici. Legătura cu centrul vegetativ medular se realizează prin ramurile comunicante albe, iar cu sistemul somatic periferic prin ramurile comunicante cenușii. Atașându-se în ultimul caz, nervului rahidian anterior corespunzător ganglionului din care au luat naștere, acestea asigură pe calea plexului somatic respectiv (brahial, lombar etc.) conducerea postganglionară a impulsurilor vegetative la vasele musculaturii striate, pile-erectorilor, glandelor salivare, sudorale etc.

După denumirea diferitelor segmente ale coloanei vertebrale, cele 22 perechi de ganglioni ai simpaticului latero-vertebral se împart în cervical (3) toracic (12), lombar (4) și sacrat (3-4), asigurând prin fibrele postganglionare inervația simpatică a organelor și țesuturilor subordonate acestora.

Că și simpaticul, parasimpaticul cranio-sacrat se compune din nucleii de origine cefalici (pupilar, salivar superior și inferior, lacrimo-mucenazal și cardiopneumocenteric) și sacrați (coloana în tersadă a lui Larnelle) pe de o parte și câi neuroefectoare pe de alta, ce merg pe traiectul nervilor eulomotor comun, racial, glosfaringian, vag, pelvin și rușinos intern.

2. Dualitatea inervației vegetative eferente

Majoritatea organelor și țesuturilor posedă o dublă inervație vegetativă, reprezentată de filetele postganglionare ale sim-

paticului dorse-lombar și parasimpaticului cranio-sacrat cu localizare și distribuție proprie.

În contrast cu sistemul nervos simpatic care se distribuie difuz la toate țesuturile și organele, parasimpaticul controlează teritorii viscerele mai limitate. Ca exemplu poate fi dat parasimpaticul sacrat care inervează doar sfera pelvină. Arboarele vascular periferice și glandele sudoripare, fiind lipsite de terminații parasimpatice se sustrag influențelor vagale. În schimb, vagul distribuindu-se organelor efectoare de la nivelul toracelui și abdomenului, suplează lipsa inervației parasimpatice în regiunea torace-lombară. În afara nervilor simpatici și parasimpatici propriu-ziși, un rol important revine plexurilor prevertebrale și periviscerale. Acestea sunt entități vegetative cu conținut mixt atât simpatic-parasimpatic cât și senzitiv, dispuse fie în jurul pediculului vascular al diverselor organe sub forma unor conglomerate de ganglioni și fibre nervoase cu rol de conducere și de centri reflexi. Din prima categorie fac parte plexurile periarteriale, ce poartă numele vaselor pe care le însoțesc (carotidian, tiroidian, esofagian etc.), iar din cea de a doua, plexurile prevertebrale propriu-zise situate la originea marilor vase torace-abdominale (plexurile cardiac, pulmonar, solar, hipogastric etc.).

Principalele localizări ale neuronilor vegetativi pre și post-ganglionari implicați în formarea plexurilor prevertebrale și viscerele sunt menționate în tabelul de pe pagina următoare.

Plexurile viscerele intramurale sau parietale sunt continuarea plexurilor prevertebrale la nivelul diverselor organe și viscere. Ca și acestea, ele conțin elemente nervoase atât simpatic cât și parasimpatic, dispuse fie sub formă de rețea perivasculară intraviscerală, fie de butoni terminali la nivelul celulelor efectoare (contractile, secretorii, parenchimatoase etc.).

Asemenea plexuri prevăzute cu structuri microganglionare intramurale se găsesc în grosimea mușchiului cardiac și uterin, pereții bronșilor, uretere, vezică, căi biliare și în deosebi, în musculatura netedă a întregului tub digestiv. Acestea conferă un anumit grad de autonomie viscerele respective și explică menținerea activității lor specifice (contractile, secretorii) în condițiile

TABLE III

Structure nervata	S i m p a t i o		P a r a s i m p a t i o	
	2	3	4	5
1	Cel. preganglion. spinal	Cel. postganglion. periferia	Cel. preganglion. central	Cel. postganglion. periferia
2	Cel. intermed. lat. $\Pi_1 - \Pi_2$	Gangl. cervic. sup. plex oerotic	Nucleu Edinger- Westphal mezen- cefal	Ganglion oiliar
Glands lacrimal	Cel. intermed. lat. $\Pi_1 - \Pi_2$	Gangl. cervic. sup. gl m. j. locu	Nucleu salivar superior pontin	Ganglion pterigo- palatin
Glands sub- maxil. sub- linguale	Cel. intermed. lat. $\Pi_1 - \Pi_3$	Gangl. cervic. sup. gl m. j. locu	Nucleu salivar superior pontin	Ganglion submandi- bular
Glands paro- tidal	Cel. intermed. lat. $\Pi_1 - \Pi_3 (4)$	Gangl. cervic. sup. gl m. j. locu	Nucleu salivar inferior bulbar	Ganglion otic
Glands endo- thel cap-git	Cel. intermed. lat. $\Pi_1 - \Pi_3$	Gangl. cervic. sup. inferior	-	-
Pleura, bron- chie	Cel. intermed. lat. $\Pi_1 - \Pi_5$	Gangl. cervic. inf. gl tor. $\Pi_1 - \Pi_5$	Nucleu motor dors. vag.	Gangl. plex. pulmo- nar
Intest	Cel. intermed. lat. $\Pi_1 - \Pi_5$	Gangl. cervic. inf. gl tor. $\Pi_1 - \Pi_6$	Nucleu motor dors. vag.	Ganglion intracard.

1	2	3	4	5
Basifas	Col.intermed.lat. T ₁ - T ₆	Gangl.tor. T ₄ -T ₆	Nucl.motor dors. Vag	Plex.mienterio gl submucos
Stomac, intesti- n subfire gl colon asc. transv.	Col.intermed.lat. T ₁ -T ₁₁	Gangl.celiao gl mez.sup.	Nuclou motor dors.vag	Plex mienterio gl submucos
Colon desc. gl rect	Col.intermed.lat. T ₁₂ - T ₃	Gangl.lomb. gl mez.inf.	Nucl.intermed. B ₂ - B ₄	Gangl.plex.mienter- gl mucos
Organe sexuale	Col.intermed.lat. T ₁₀ -T ₂	Gangl.lomb.sacr. gl mez.inf.	Nucl.intermed. B ₂ - B ₄	Gangl.plex.art. iliac intern (va- rian etc.)
Vesica urinar	Col.intermed.lat. T ₁₂ - T ₂	Gangl.lomb.gl mez.inf.	Nucl.intermed. B ₂ - B ₄	Gangl.vesical
Glande audorale gl vase ale extrem.inf.	Col.intermed. lat. T ₁ -T ₂	Gangl.lomb. gl sacral	-	-

secerii din organism și perfuzării cu soluții fiziologice.

3. Căile vegetative aferente

Nervii simpatici și parasimpatici sînt de fapt formațiuni nervoase mixte cu conținut vegetativ atât eferent cît și aferent.

Căile vegetative aferente sînt reprezentate de filetele amielinice senzitive situate în majoritatea cazurilor pe traiectul nervilor vegetativi eferenți. Astfel de nervi sînt splanhnicii, vagii, plexurile prevertebrale și perivascularare și chiar unii nervi somatici (ai musculaturii striate, pielii etc.).

Indiferent de calea urmată, filetele vegetative centripete conduc informațiile chemo- și presoreceptoare pornite de la nivelul arborizațiilor terminale sau corpusculilor Vater-Paccini din viscere la stațiile organe-vegetative centrale. Căile sensibilității inconștiente viscerale nu pot fi diferențiate anatomic de acelea ale sensibilității somatice.

Fibrele vegetative aferente aparțin fie celulei senzitive în T din ganglionii spinali, fie formațiunilor ganglionare ale unor nervi cranieni (ganglionul jugular, nodes, geniculat etc.). În primul caz, terminațiile dendritice străbat fără întrerupere sinaptică plexurile și ganglionii simpatici laterovertebrali pentru a ajunge la rădăcinile posterioare și ganglionii spinali corespunzători pe calea ramurilor comunicante albe.

Prelungirea axonală a acestui prim neuron senzitiv intră prin rădăcina posterioară în măduvă, pentru a se articula fie cu neuronul următor, al căii spinotalamice ce se îndreaptă spre scoarța premotorie (ariile 6 și 8), fie cu rețeaua periependimară, care conduce aderențele viscerale la centrii organevegetativi din formația reticulară bulbo-mezencefalo-diencefalică. Din cauza proiecției corticale punctiforme, sensibilitatea viscerală nu are caracter discriminativ, devenind conștientă numai în cazuri patologice.

Fibrele aferente vegetative ale nervilor cranieni sînt de asemenea formate din terminații dendritice ale celulelor senzitive situate în ganglionii de pe traiectul acestora și din prelungiri axonale spre nucleii de origine centrală. În cazul aferențelor senzitive plecate de la nivelul zonelor reflexogene sinocarotidiană și endocarde-aortică, acestea ajung la centrii vasomotori bulbari pe

calea nervilor glosofaringieni (n.Hering) și vag (n.Ludwig-Cyön), participând la coordonarea și adaptarea activității cardio-vasculare la necesități.

4. Arcul reflex vegetativ

În linii mari, arcu reflex vegetativ este format din aceleași trei principale componente, descrise la arcu reflex somatic (cale aferentă, centru reflex, cale eferentă). Principala diferență constă în faptul că articulația sinaptică dintre primul și cel de al doilea neuron eferent are loc în cornul anterior medular în cazul reflexelor somatice și în afara măduvii, în cazul reflexelor vegetative.

Arcu, reflex sinaptic prezintă neuronul senzitiv spinal de legătură între receptorii periferici și centrii nervoși adreno-simpatici din coloana intermediolaterală a măduvii spinării și doi neuroni aferenți articulați la nivelul lanțului ganglionar paravertebral. Primul neuron eferent coboară de la nivelul centrului reflex medular prin ramura comunicantă albă până la ganglionul paravertebral simpatic, îndeplinind rolul unui veritabil neuron intermediar preganglionar. Din ganglionii simpatici, pleacă filetele postganglionare ale celui de al doilea neuron eferent, pe traiectul ramurilor comunicante cenușii spre nervii spinali măști și organele terminale din teritoriul respectiv. (fig.164)

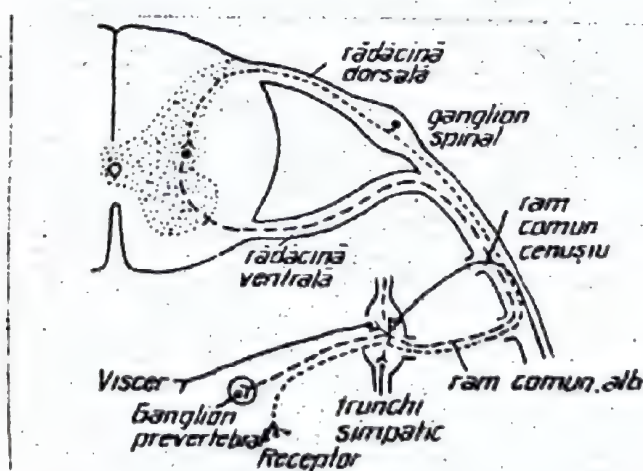


Fig.164 Arcu reflex simpatic

În cazul arcului reflex parasimpatic, filetele senzitive ale vagului de exemplu, aparțin ganglionului nodos, echivalentul ganglionului spinal, ca principală punte de legătură între teritoriul receptor și centrii bulbari din jurul nucleului dorsal al vagului. De aici, pleacă fibrele eferente ale primului neuron parasimpatic spre inimă, plămâni sau tractusul digestiv. Ajunse la nivelul acestor organe, filetele vagale lungi se articulează cu cel de al doilea neuron parasimpatic, scurt, în grosimea sau imediata vecinătate a organelor respective. (fig. 165)

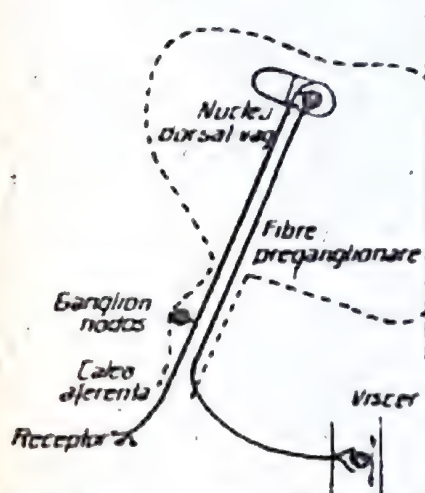


Fig. 165 - Arcul reflex parasimpatic

Astfel de celule nervoase cu terminații scurte se găsesc atât la nivelul mușchiului cardiac cât și în feutrajul plexurilor mienterice (Meissner și Auerbach).

Cei doi neuroni eferenți transmit impulsurile vegetative pe cale umorală la organele efectoare (card, musculatura netedă, glande etc.) prin intermediul substanțelor mediatoare colinergice (acetilcolina) și adrenergice (noradrenalină, adrenalină).

5. Transmiterea neuronală

Ideia transmiterii umorale a influenței nervos vegetativ este relativ veche. Una din primele referiri la mediația chimică aparține studentului în medicină Elliott (1904), care constatănd că acțiunile adrenalinei se aseamănă cu ale stimulării simpatice, emite ipoteza eliberării unei substanțe de tip adrenalinic în imediata vecinătate a organelor efectoare. În aceeași perioadă, Langley (1905) postulează existența unor formațiuni receptoare la nivelul efectorilor, care imprimă sensul excitator sau inhibitor al reacțiilor adrenergice, iar Dale (1906-1914) semnalează efectele de tip vagal ale unor esteri ai colinei și în-deosebi ale acetilcolinei. Postulatul treptei umorale a transmiterii impulsurilor vegetative, emis de Elliott și preluat de Dale, a căpătat suport experimental de abia în 1921, când Otto Loewi a desco-

rit mediația chimică. Stimulând vagul unui cord izolat de broască, Loewi a constatat apariția în lichidul de perfuzie a unei substanțe care reducea activitatea unui al doilea cord perfuzat. (fig. 66)

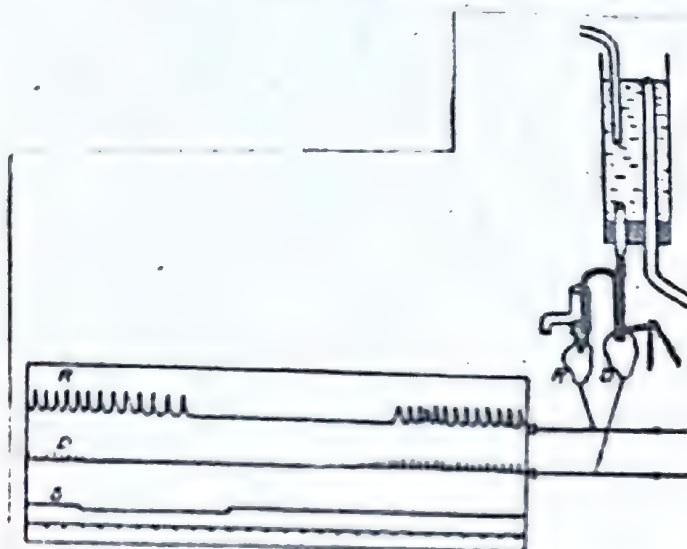


Fig. 166 - Experiența lui Loewi

Substanța vagală cardiacă inhibitoare denumită inițial Vagusstoff sau parasimpatină a fost identificată de același autor cu acetilcolina. Ulterior s-a precizat că aceasta asigură transmiterea excitației nu numai la nivelul cordului, ci și în celelalte organe innervate de parasimpatie, precum și la nivelul fibrelor preganglionare simpatice, plăcii motorii și a unor neuroni centrali. În felul acesta s-a extins rolul acetilcolinei de la terminațiile vagale la transmiterea neurohumorală ganglionară și neuromusculară din întregul organism.

Cât privește mediația chimică a fibrelor simpatice, tot Loewi (1921) aduce cu ajutorul modelului experimental menționat, dovada eliberării unui factor umoral prevăzut cu acțiuni cardio-acceleratorie de tip adrenalin-like pe care-l denumește Acceleransstoff sau simpatină. În 1947, von Euler demonstrează că principalul mediator a terminațiilor simpatice postganglionare este noradrenalina, adrenalina având rol mai mult de hormon al glandei medule suprarenale. Cele două amine simpatice-adrenergice denumite și catecolamine sînt eliberate în diferite condiții fiziologice de predominanță simpatică (efort, agitație, luptă, reacții de apărare, stress psihic emoțional,

etc.). In ultimii 20 ani s-au adunat suficiente dovezi clinico-experimentale în favoarea participării catecolaminelor ca factor de mediație chimică și la nivelul unor tractusuri nervoase centrale.

Numerease alte substanțe (serotonina, histamină, GABA, etc.) își dispută în prezent candidatura la mediația chimică excitatorie și inhibitorie. În afară de acetilcolină și catecolamine, nici una din aceste substanțe biologice active nu satisfac toate condițiile mediației chimice (substanța trebuie să existe și să se elibereze de la nivelul terminațiilor presinaptice ; prezența enzimelor necesare sintezei în teritoriul presinaptic și inactivării în apropierea fantei sinaptice; acțiunea la nivel postsinaptic să apară la doze mici și să fie identică cu a stimulării presinaptice). Atât histamina cât și serotonina par să îndeplinească mai mult rol de modulatori ai activității neuronale vegetative decât de mediatori chimici propriu-ziși. Împreună cu polipeptidele vasoactive (plasmakinine, angiotensină) și prostaglandinele, ele fac parte din categoria hormonilor locali.

În mod cu totul schematic, transmiterea neurohumorală colinergică (acetilcolinică) și adrenergică (catecolaminică) se prezintă astfel : (vezi figura (fig. 167))

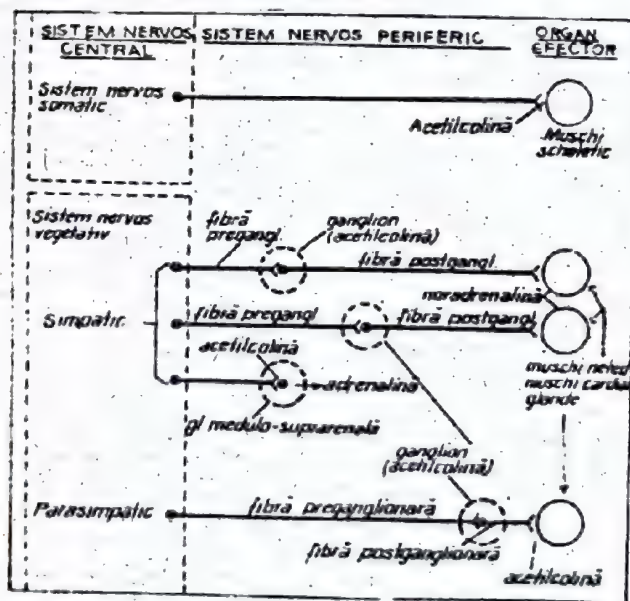


Fig. 167

În comparație cu noradrenalina al cărui rol de substanță mediatoare este limitat la teritoriul postganglionar simpatic, acetilcolina asigură transmiterea influxului nervos atât la nivelul fibrelor parasimpatice postganglionare cât și prin joncțiunile neuro-musculare și ganglionare, indiferent de natura lor simpatică sau parasimpatică. În plus, fibrele simpatic vasodilatatoare și stimulatatoare ale secreției medulosuprarenale și sudorale acționează tot prin intermediul acetilcolinei (simpatic colinergic).

Particularitățile metabolice și funcționale ale diverselor etape privind formarea, eliberarea, acțiunile și inactivarea substanțelor mediatoare simpatico-parasimpatice au fost menționate la capitolul introductiv de fiziologie neuronală.

6. Funcțiile sistemului nervos vegetativ

Funcția principală a sistemului nervos vegetativ este de a regla și modula activitatea organelor efectoare contractile și secretorii în vederea menținerii în limite normale ale constantelor biologice și adaptării organismului la condițiile impuse de mediu.

Contrar mușchiului striat, ca principală structură somatică care degenerază revenind incapabil de contracție după denervare, organele efectoare ale sistemului nervos vegetativ își continuă activitatea bazală după suprimarea inervației extrinseci, datorită plexurilor mienterice viscerale prevăzute cu automatism propriu. Deși activitatea de fond persistă, reacțiile de adaptare la condițiile impuse de mediul ambiant, realizate prin fenomene de predominanță simpatică sau parasimpatică, devin deficitare sau chiar imposibile.

De exemplu, accelerarea bătăilor cardiace, creșterea glicemiei și fluxului sanghin la nivelul musculaturii striate, caracteristice reacțiilor debapărare și adaptare, nu mai apar la animalul simpatectomizat. Diferite alte forme de suprasolicitare, începând cu efortul fizic și sfârșind cu stressul psiho-emoțional, evidențiază de asemenea incapacitatea organismului de a reacționa normal. Cele două componente eferente ale sistemului nervos organe-vegetativ, deși provin din teritorii diferite ale axului cerebro-spinal, asigură inervația dublă și antagonistă a majorității viscerelor, în vederea

autoreglării activității lor contractile sau secretorii și întreținerii echilibrului dinamic al funcțiilor respective.

În general, efectele stimulării simpatice sînt de sens opus celor produse de excitarea parasimpaticului. Dacă una din componente exercită prin veriga chimică mediatoare acțiuni inhibitorii asupra unui organ oarecare, cealaltă componentă provoacă răspunsuri inverse din partea organului interesat. Acolo unde mediatorul adrenergic este stimulator, cel colinergic acționează în sens inhibitor și invers. Regula nu are valoare absolută, întrucît antagonismul simpatice-parasimpatic nu este în unele cazuri adevărat, ci devine interstimulant sau se transformă în veritabil sinergism. Este cazul atît al mediației colinergice gan ganglionare simpatice, ca modalitate de declanșare a verigii adrenergice postganglionare cît și cel al inervației simpatice a glandelor sudoripare, care acționează prin intermediul acetilcolinei.

În plus, cîteva teritorii efectoare avînd numai inervație simpatică (membrana nictitantă, vasele cutanate și musculară) sau parasimpatică (insulele Langerhans) își modifică activitatea în funcție de tonusul centrilor respectivi. Printr-un astfel de mecanism se realizează reacțiile vasomotorii periferice de origine centrală producătoare de paloare sau roșeață a tegumentelor de tipul eritemului pudic, precum și dereglarea neuroreflexă centrală a secreției de insulină produsă de fenomenele de predominanță vagală.

Răspunsurile organelor efectoare la stimularea nervilor simpaticei și parasimpatici sînt rezumate în tabelul de pe pagina următoare.

Din tabel reiese că stimularea parasimpatică determină la nivelul unor organe efecte inhibitorii, iar din partea altora răspunsuri excitatorii. La fel, simpaticeul apare uneori stimulator, alteori inhibitor. Sensul reacțiilor vegetative simpatice-parasimpatică este imprimat de particularitățile fizico-chimice și metabolice ale celulelor efectoare din teritoriul respectiv.

TABELUL

Organ	Parasimpatic	Simpatic
1	2	3
Inimă		
Ritm		
Forță de contracție	Inhibiție	Stimulare
Conducere		
Vase		
Piele	-	Constricție
Mușchi	-	Dilatație
Viscere abdomino-pelvine	Dilatație	Constricție
Coronare	Constricție	Dilatație
Plămâni	Constricție	Dilatație
Creier	Dilatație	Constricție
Glande salivare	Dilatație	Constricție
Organe genitale externe	Dilatație	Constricție
Mușchi netezi		
Esofag	Contracție	Relaxare
Cardia	Dilatație	Contracție
Stomac	Creșterea tonusului și peristaltismului	Scăderea tonusului și peristaltismului
Pilor	Relaxare	Contracție
Intestin	Creșterea tonusului și peristaltismului	Scăderea tonusului și peristaltismului
Rect	Contracție	Relaxare
Sfincter anal	Relaxare	Contracție
Vezică (detrusor)	Contracție	Relaxare
Sfincter vezical	Relaxare	Contracție
Ureter	Contracție	Relaxare
Bronhii	Constricție	Dilatație
Iris	Constricție	Dilatație
Mușchi ciliari	Contracție	Relaxare
Mușchi pilomotori	-	Contracție
Membrana nictitantă	-	Contracție
Penis	Erecție	Ejaculare
Ureter	Variabil cu specia și starea funcțion.	Variabil cu specia și starea funcțională
Uter gravid	-	Contracție
Uter negravid	-	Relaxare
Glande		
Salivare	Stimulare	Stimulare
Nazale	Stimulare	Inhibiție
Gastrice	Stimulare	Inhibiție
Pancreatice	Stimulare	Inhibiție
Sudoripare	-	Stimulare
Insule Langerhans	Stimulare	-
Medulosuprarenala	-	Stimulare
Ficat	-	Glicogenoliză
Metabolism bazal	-	Creștere

În paragraful anterior s-a arătat că efectele de un tip sau altul ale stimulării simpaticoparasimpatice au la bază procese neuromorale complexe de eliberare fie a acetilcolinei, fie a catecolaminelor, ca primi mesageri, dublate de acțiunea lor asupra organelor efectoare prin intermediul receptorilor membranari colinergici și adrenergici. Aceștia imprimă, în ultimă instanță, sensul răspunsurilor induse de stimularea simpatică și parasimpatică la nivelul diverselor țesuturi și organe.

În timp ce sistemul nervos simpatic intensifică activitatea organelor implicate în reacțiile catabolice eliberatoare de energie de tip ergotrop, parasimpaticul activează funcțiile viscerale participante la procesele anabolice de refacere și restabilire a echilibrului, de tip trofotrop (Hess, 1925).

Asupra inimii, de exemplu, simpaticul acționează în sens excitator, intensificând toate funcțiile mușchiului cardiac (forță de contracție, frecvență, conducere) prin mecanism β -adrenergic, pentru a crește aportul de sânge și substanțe nutritive în teritoriul suprasolicitat. Prin același mecanism, stimularea nervilor simpatici ai inimii provoacă dilatația corcanelor, în vederea asigurării unui flux sanguin adecvat nevoilor nutritive crescute ale cordului în stare de hiperactivitate. Concomitent, activarea adrenergică dilată musculatura bronhică pentru a ușura schimburile de gaze dintre organism și mediu.

Efectele inverse ale excitării simpaticului toracic asupra inimii și căilor respiratorii nu au încă o explicație satisfăcătoare. Ele țin desigur de proprietățile morfochimice ale musculaturii celor două teritorii efectoare.

Fiind organe dublu inervate, atât cordul cât și căile respiratorii inferioare prezintă reacții de sens opus în cazul stimulării parasimpatice. Predominanța vagală se însoțește de deprimarea activității ritmice a inimii și de bronhokonstricție. Oprirea cordului produsă de excitarea electrică a vagului este însă de scurtă durată, datorită fenomenului de scăpare ventriculară (escape), care face ca mușchiul cardiac să-și reia activitatea contractilă în plină stimulare vagală. Natura sa pare a fi adrenergică, deoarece nu mai apare la animalul cu cordul spoliat de catecolamine prin rezerpina.

În timp ce vagul influențează indirect circulația, prin acțiunea sa cardiosinhibitoare, simpaticul joacă un rol hotărâtor în menținerea tonusului vascular general. Prezența fibrelor simpatico vasoconstrictoare atât la nivelul arterelor mici și mijlocii, cât și în sectorul venos al arborelui vascular, asigură adaptarea circulației la nevoile locale și generale ale organismului, în funcție de tonusul centrilor vasomotori și de conținutul în cataboliți acizi al sîngelui. Ori de cîte ori presiunea sistemică are tendință la scădere, se produc reacții neurorreflexe compensatoare, cu participarea predominantă a nervilor simpaticoadrenergici. Acțiunea locală vasoconstrictoare, a noradrenalinei eliberate este potențată de lansarea concomitentă în circulație a adrenalinei din glanda medulosuprarenală, sub influența impulsurilor sosite de la centrul vasomotori pe calea marelui splanhnic.

În afara acțiunii simpaticomimetice binecunoscute, adrenalina provoacă efecte hiperglicemiante atât directe, rezultate din intensificarea glicogenolizei hepatice, cât și indirecte, prin intermediul complexului hipotalamohipofizocorticosuprarenal, eliberator de ACTH și glicocorticoizi. Stimulînd secreția de hormoni glicocorticoizi, adrenalina circulantă intensifică fenomenul de gliconeogeneză, în vederea refacerii substratului metabolic necesar combustibililor tisulare. Activarea complexului hipotalamohipofizosuprarenal de către adrenalină constituie dealtfel una din modalitățile principale de antrenare a verigii neuroendocrinometabolice la reacțiile ergotrope, nespecifice de apărare, încadrate de Selye (1946) în sindromul general de adaptare.

Contrar sistemului adrenosimpatic care acționează în sens catabolizant și consumptiv, parasimpaticul intervine în sens invers anabolizant. Efectele de tip anabolic în trofotrop ale stimulării parasimpatice sînt mai evidente în teritoriul subdiafragmatic și îndeosebi la nivelul tractusului digestiv. La acest nivel, simpaticul este inhibitor și parasimpaticul devine stimulator. În timp ce motilitatea și secrețiile gastrointestinale sînt activate, respirația și ritmul cardiac scad. La nivelul ficatului, parasimpaticul determină glicogenopexie. Vagotonia din timpul digestiei și somnului favorizează astfel procesele de asimilare și refacere a rezervelor energetice.

Organele excreterii (vezică, uretere) își intensifică de asemenea motilitatea sub influența excitării parasimpatice. Uterul reacționează variabil, după cum este în stare de graviditate sau vacuitate și, bineînțeles în funcție de stadiile ciclului estra.

Glandele sudoripare, splina și membrana nictitantă, deși au numai inervație simpatică, reacționează prin contracție atât la substanțele adrenergice, cât și la cele colinergice. La rîndul său, pupila se dilată sub influența simpaticului și se micșorează în timpul excitării parasimpatice.

Din exemplele date rezultă că activitatea multora din organele prevăzute cu funcții vegetative este sub influența modulatorie a inervației simpaticoparasimpatice. Rolul nervilor vegetativi este deci hotărîtor și indispensabil nu atât în declanșarea răspunsului, ca în cazul inervației motorii somatice, cât și mai ales în reglarea, coordonarea și adaptarea activității organelor efectoare prevăzute cu funcții vegetative la nevoile de moment ale individului. În modul acesta, componenta vegetativă a sistemului nervos asigură răspunsurile neuroumorale și endocrinometabolice adecvate la necesități, permițînd organismului să se adapteze la noile condiții și să se comporte ca un tot unitar.

Prin același mecanism al reacțiilor neuroendocrinometabolice de reglare și control se realizează autoreglarea circulației, respirației, digestiei, excreției, temperaturii corporale și diverselor metabolisme, asigurînd stabilitatea mediului intern, semnalată inițial de Cl. Berbard (1878) și denumită ulterior homeostazie (Cannon, 1932). La baza proceselor homeostazice stau fenomene adaptative de predominanță simpatică sau parasimpatică, produse prin stimularea neuroreflexă a structurilor vegetative centrale care - după cum se știe - scapă total sau parțial controlului conștient al scoarței cerebrale. Este cazul reflexelor somatovegetative respirator, vasomotor, pupilar, salivar, faringian, vezical, genital etc.

Reacțiile neurovegetative compensatoare de autoreglare și control a funcțiilor de întreținere a organismului sînt precedate de procese complexe de integrare și prelucrare a informațiilor sosite pe căile aferente la nivelul centrilor organovegetativi din axul cerebrospinal. În afara rolului său efector, sistemul nervos vegetativ

îndeplinește astfel un important rol integrativ la nivel central, care va fi discutat în continuare.

7. Rolul integrativ al sistemului nervos vegetativ

Sistemul nervos vegetativ coordonează și adaptează pe cale nervoasă și umerală activitatea tuturor organelor implicate în menținerea echilibrelor dinamice ale funcțiilor vitale. Dacă la periferie căile, locul și modul de acțiune a structurilor nervoase vegetative sînt relativ distincte, la nivelul intranevraxial au loc fenomene de intricare somatovegetativă de o complexitate deosebită. Cercetările histochemice și electrofiziologice efectuate în ultimile decenii au precizat că elementele vegetative din formația reticulată a trunchiului cerebral, diencefal, rinencefal și scoarța cerebrală se găsesc morfologic și funcțional în strînsă legătură cu structurile somatice, realizînd integrarea complexă a funcțiilor organovegetative cu cele ale vieții de relație.

În prezent, dispunem de un volum impresionant de date analitice, referitoare atît la reprezentarea vegetativă nevraxială, cît și la distribuția mediației chimice colinergice și adrenergice centrale. Mediația colinergică reprezintă după Laget (1970), aproximativ 80 % în talamus și nucleul caudat, 75 % în cerebel, 35 % în trunchiul cerebral și 30 % în neocortex.

La rîndul său, mediația adrenergică predomină la nivelul formației reticulate mezencefalodiencefalice, iar cea serotoninergică în hipotalamus și rinencefal. Prin procese enzimochimice insuficient cunoscute, structurile vegetative cerebrospinale au capacitatea de a integra și prelucra informațiile primite atît pe calea sensibilității specifice talamocorticale, cît și prin intermediul aferențelor nespecifice ale formației reticulate (FR), în vederea elaborării reacțiilor compensatoare, de adaptare a funcțiilor somatovegetative la condițiile impuse de mediul extern sau intern.

Componenta vegetativă centrală este reprezentată de centrii și căile nervoase simpatice și parasimpatice existente de-a lungul întregului nevrax, de la scoarța cerebrală și pînă la măduva sacrată.

După Hermann și Cier (1970), centrii nervoși vegetativi

sînt de două feluri : de comandă și de integrare. Primii sînt localizați în măduvă, bulb și mezencefal, iar ceilalți în FR, hipotalamus, talamus și scoarță cerebrală. Ei realizează trei modalități de integrare, a căror scop comun este de a armoniza funcțiile vitale și a asigura echilibrele fizice, chimice, indispensabile homeostaziei.

a) Integrarea vegetativă propriu-zisă se realizează cu participare exclusivă simpaticoparasimpatică prin mecanismul antagonismului interstimulant, descris altă dată de Danielopolu (1954). Tipic din acest punct de vedere este cazul autoreglării presiunii sanguine.

b) Cea de a doua formă de integrare este integrarea somato-vegetativă realizată prin întrepătrunderea uneia sau mai multora din funcțiile vegetative cu manifestări ale vieții de relație. Această formă apare cu atît mai complexă cu cît structurile nervoase care o realizează sînt mai diferențiate, atingînd cel mai înalt grad la nivelul scoarței cerebrale, locul proceselor de înaltă diferențiere și integrare (fig. 168).

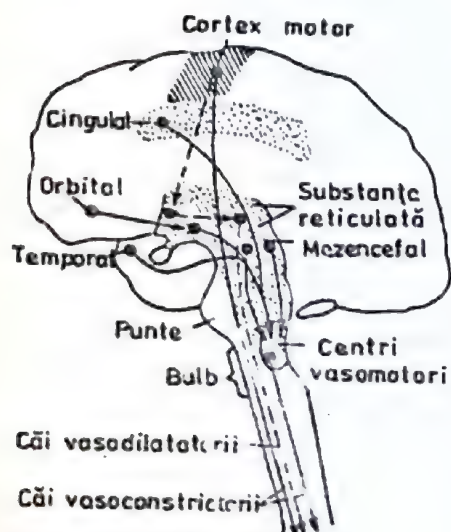


Fig. 168

Arii cerebrale implicate în reglarea nervoasă a circulației

Prezența centrilor vegetativi în imediata vecinătate a ariilor somatice și asociative corticale asigură apariția reacțiilor reflexe vegetative, necesare pregătirii și desfășurării în limite normale a diferitelor forme de activitate cerebrală. Prin acest mecanism, contracția musculaturii striate, de pildă, ca manifestare somatică, se însoțește de vasodilatație locală și aport sanguin crescut chiar de la începutul activității contractile a mușchiului. Tulburările vasomotorii asociate hemiplegiei de origine corticală sînt de altfel clasice, iar modificările pupilare și lăcrimarea din timpul stimulării zonei motorii a

mușc

moti

sen

răs

sul

hic

ție

int

int

reb

evi

dig

țiu

și

rel

lob

fos

de

pir

reg

In

mul

re

cor

rit

ție

die

din

hip

min

afe

mușchilor extrinseci ai ochiului sînt bine cunoscute.

După Guyton (1966), atât cortexul motor, cît și cel premotor ar elabora, în urma integrării și prelucrării aferențelor sensoriale specifice și nespecifice sosite la scoarță, nu numai răspunsuri somatice, ci și vegetative. Excitarea electrică a girusului sigmoid anterior, de exemplu, provoacă efecte presoare și tahicardie de natură adrenosimpatică în timp ce stimularea circumvoluției suprasilviene produce vasodilatație, hipotensiune, apnee și intensificarea motilității intestinale pe cale parasimpatică.

Numeroase alte arii corticale participă la procesele de integrare superioară somatovegetativă, caracteristice scoarței cerebrale. În ariile 6, 8 și 9 ale cortexului premotor au fost puse în evidență grupe de celule nervoase vegetative implicate în reglarea digestiei, sudației și secreției urinare, a căror scoatere din funcțiune determină accelerarea tranzitului intestinal, hiperhidroză și tulburări de micțiune. La rîndul său, contracția detrusorului și relaxarea sfincterelor este sub controlul centrilor vezicali din lobul paracentral. Un centru stimulator al contracțiilor uterine a fost găsit în partea internă a cortexului motor. Efecte inverse, de inhibare a activității sexuale se obțin prin excitarea lobului piriform din rinencefal. Împreună cu nucleii amigdalieni, acesta reglează activitatea organelor sexuale și comportamentul alimentar. În timp ce ablația lobului piriform determină hipersexualitate, stimularea amigdalei atrage după sine ingestie de alimente asemănătoare cu cea produsă de excitarea lobilor olfactivi.

Aceste cîteva exemple, demonstrează că ariile vegetative corticale sînt implicate profund în integrarea și coordonarea diferitelor forme de activitate somatovegetativă.

Controlul cortical al funcțiilor vegetative și psihoemoționale se exercită însă prin intermediul centrilor organovegetativi diencefalomezencefalici și bulbomedulari. Locul de primă importanță din acest punct de vedere revine hipotalamusului.

Ca principal centru subcortical de integrare vegetativă hipotalamusul primește informații din întreg organismul care determină, după caz, fie răspunsuri somatovegetative motorii sau psihoafective, fie diferite reacții neuroendocrine, cu participarea obli-

gatorie a hipotalamusului anteromedian ca loc de formare a factorilor eliberatori ai celor șapte hormoni adenohipofizari.

c) Interrelațiile neuroendocrine constituie cea de a treia formă de integrare vegetativă. Majoritatea aferențelor senzoriale specifice și nespecifice influențează prin intermediul FR și complexului hipotalamohipofizar secreția glandei hipofize prin mecanismul activării sau inhibării factorilor de eliberare a tropilor hipofizari cu răsunetul funcțional corespunzător la nivelul glandelor și organelor țintă.

La rândul lor, produșii de secreție ai principalelor glande endocrine controlează activitatea secretorie a hipofizei prin același mecanism al afectării releasing-factorilor de origine hipotalamică în vederea restabilirii echilibrului. Tipic este cazul ACTH-ului, stimulator al secreției de glicocorticoizi a cărui lansare în circulație este inhibată de excesul de cortizon sau hidroocortizon circulant, ca urmare a blocării factorului eliberator respectiv din hipotalamus.

Fenomene similare de autoreglare a tropilor hipofizari cu participarea produșilor de secreție ai glandelor țintă pe de o parte și a factorilor eliberatori hipotalamici pe de alta, au fost descrise pentru toți hormonii hipofizei anterioare.

Revenind la reacțiile somatovegetative de natură hipotalamică, este de subliniat că în timp de ajustările vasomotorii, sudorale și hidroelectrolitice din termoreglare se realizează pe cale vegetativă simpaticoparasimpatică, frisonul termic este o manifestare pur somatică. La rândul său, comportamentul alimentar controlat de centrul foamei din hipotalamusul lateral antrenează de asemenea ambele sectoare ale sistemului nervos. În strânsă conexiune morfofuncțională cu nucleii simpatici din hipotalamusul posterior se găsesc centri ergotropi vasoconstrictori, cardioacceleratori și termogenetici. Excitarea lor directă sau reflexă declanșează o gamă variată de fenomene de predominanță simpatică, reprezentate de tahicardie, hipertensiune, midriază și hiperglicemie, însoțite de reacții motorii și afective de agresivitate. Fenomene similare produc descărcările brutale de adrenalină, care străbătând cu ușurință bariera hematoencefalică numai la nivelul hipotalamusului posterior, provoacă simularea FR diencefalice ascendente, din care acesta face parte și prin intermediul

ei, activarea secarței cerebrale.

Hipotalamusul anterior, este, din contra, sediul centrilor trofotropi de natură parasimpatică, prevăzuți cu proprietăți vasodilatatorii, termolitice și neurosecretorii. Excitarea osmoreceptorilor Verney, din imediata vecinătate a nucleului supraoptic, de către presiunea osmotică crescută a plasmei sanghine, determină pe plan somatic actul comportamental adecvat procurării și ingestiei de apă, iar pe plan vegetativ, hipersecreția de hormon antidiuretic în hipotalamusul anterior și depozitat doar în retrohipofiză, în vederea lansării în circulație la nevoie și restabilirii echilibrului osmotic prin antidiureză. Este un alt exemplu de integrare și activitate somato-vegetativă conjunctă, realizată cu participarea obligatorie a hipotalamusului.

Strâns legată morfologic și funcțional de hipotalamus este FR a trunchiului cerebral, al cărui rol integrativ este de asemenea bine cunoscut. Prezența centrilor organovegetativi în feutrajul pelineuronal al căilor nespecifice aferente și eferente reticulare asigură condiții optime de integrare a informațiilor sosite pe cale nervoasă sau umorală în vederea elaborării reacțiilor comportamentale și vegetative corespunzătoare.

De menționat că cu cât căderim spre bulb și măduvă, cu atât rolul de integrare și control neurorreflex al funcțiilor somatovegetative este mai limitat. Dacă la nivel mezencefalic componenta somatică este încă suficient de pronunțată, în cazul reflexelor oculoccefalegice, reglarea circulației cu ajutorul centrilor vasomotori bulbari se realizează prin mecanisme neurorreflexe exclusiv vegetative.

Homeostazia circulatorie este, de exemplu, după cum se știe consecința reacțiilor neuroumurale compensatoare determinate de variațiile în plus sau în minus ale presiunii și gazelor sanghine. Detectarea acestor variații se face prin zonele reflexogene sinocarotidiană și endocardoaortică, ale căror elemente sensibile la modificările presionale și de compoziție a sângelui fac oficiul de traducător al semnalelor presi- și chemoreceptoare în influx nervos. În condiții normale, atât hipo-, cât și hipertensiunea de la nivelul zonelor reflexogene provoacă reacții reflexe de sens invers, în vederea restabilirii echilibrului tensional. Modificând frecvența cardiacă și te-

nusul vascular, aceste reacții afectează ambii factori implicați în menținerea și adaptarea presiunii sanguine la necesități. Ori de câte ori presiunea cu care sângele circulă prin vasele mari are tendință la scădere, se produc fenomene de predominanță simpatică, reprezentate de tahicardie și vasoconstricție care, crescând debitul cardiac și rezistența periferică, corectează prompt tulburarea circulatorie. Prin acest mecanism neuroreflex, se evită căderea presiunii sanguine în timpul trecerii de la clino- la ortostatism, precum și prăbușirile brutale de tensiune în cazul hemoragiilor mici și mijlocii. Dacă, din contra, presiunea cu care sângele ajunge la nivelul zonelor reflexogene depășește valorile normale, apar reacții reflexe de natură parasimpatică, de tip cardioinhibitor și vasodilatator. În modul acesta, presiunea reglează presiunea, așa cum spunea Morat, prin mecanismul conexiunii inverse al reacțiilor de feed-back, iar creșterile din timpul efortului fizic, emoțiilor și suprasolicitărilor neuropsihice, sunt reduse la minimum.

Acestea sînt doar cîteva din aspectele rolului integrativ al sistemului nervos vegetativ. Celelalte aspecte ale autoreglării și adaptării funcțiilor vegetative la solicitările din afara și interiorul organismului prin mecanisme neuroreflexe centrale au fost prezentate la capitolele consacrate reglărilor neuroumorale ale marilor funcții,

METODE DE EXPLORARE PARACLINICA A SISTEMULUI NERVOS

I. ELECTROENCEFALOGRAFIA

Electroencefalografia este metoda de înregistrare a activității bioelectrice a creierului.

Bazele electrechimice ale activității neuronale au fost deja expuse în capitolele anterioare (vezi fiziologia neuronului).

Electrogenza corticală

Originea ritmurilor electroencefalografice a fost multă vreme discutată, deoarece ani de-a rândul s-a considerat că activitatea bioelectrică a creierului ar fi o sumă a postpotențialelor neuronale, fără ca dendritele să aibă vreun rol.

Au urmat cercetări care din contra, au supraestimat rolul dendritelor în electrogenza creierului, iar teoriile moderne grupează ambele păreri, la care adaugă importanța nevregiei în modularea excitabilității neuronale.

Aspectul E.E.G. - înregistrat se datorește deci unui răspuns cuplat neuronal, (dar nu obligator un răspuns al neuronilor corticali), la impulsurile nervoase venite din sistemul activator ascendent - pe calea formației reticulate. Zone de scarță cerebrală izolate, emit activitate bioelectrică, fără intervenția altor etaje subjacente, deși în totalitatea interacțiunilor cortex-subcortex, formațiunile subcorticeale emit activitate bioelectrică dar mai puțin ritmică.

Ar fi de dat numai exemplul "reacției de oprire a ritmului alfa" pe EEG, în momentul deschiderii ochilor și înlocuirii acesteia cu un ritm mai rapid, de origine subcorticală - pentru a evidenția rolul formației reticulate activate care mezencefaloencefalice asupra activității cortexului.

Privind aspectul EEG legat de ontogenie, este locul să amintim că odată cu dezvoltarea morfofuncțională a neuronilor, aspectul EEG se modifică, proces în care participă mai puțin desăvârșirea procesului de mielinizare, cât în special dezvoltarea dendritelor.

Marinescu și colab. încă din 1936 a arătat că aspectul elec-

traseencefalegrafic al cebaialului nou-născut diferă de cel al pisicii nou-născute pentru că la naștere scărta cebaialului este maturizată.

Jasper și celab. în 1937 au înregistrat potențiale electrice spontane la cebaî în a 48-a zi de gestație, în timp ce la iepuri, abia după o săptămână de la naștere se înregistrează o activitate bioelectrică cerebrală ritmică.

La embrionul de găină această activitate se înregistrează încă din a 13-a zi de incubație din totalul de 21 zile, în timp ce la maimuța *Macacus Rhesus*, abia după 2 ani de la naștere se observă traseul EEG asemănător cu al adultului.

Atât la om cât și la multe specii animale, la naștere, neuranii au dezvoltat în special pericarienul, iar dendritele sînt foarte puțin dezvoltate. Pe măsura maturării sistemului nervos central și deci a dezvoltării morfofuncționale a dendritelor, activitatea electrică spontană este tot mai evidentă, ceea ce explică înlesnirea ritmurilor electrencefalegrafice lente, cu altele rapide și ample într-o primă perioadă, iar apoi stabilizarea către vîrsta adultă la un ritm intermediar.

Intericuri electrencefalegrafiei este destul de greu de făcut, deoarece primele încercări de a înregistra activitatea electrică spontană a creierului sînt puțin cōntreversate.

Fiziologul englez Gaten (1874) are meritul de a evidenția pentru prima dată biocurenții cerebrali la iepure și maimuța, cu ajutorul unui galvanometru și cercetătorul rus Danilevski (1976) la cîine. Mai tîrziu Beck (1890), Lariendov (1898) și Kaufmann (1904) înregistrează activitatea electrică spontană corticală la cîine pe hîrtie fotografică descriind 7 ritmuri corticale, iar cercetările lui Pravdici-Neminaki (1913) aduc substanțiale precizări asupra frecvenței ritmurilor corticale, introducînd termenul de "electrocerebrogramă".

La om - prima înregistrare a activității bioelectrice cerebrale a fost efectuată de către Hans Berger din Jena în 1924, prin plasarea electrozilor de culegere pe pielea capului dînd și denumirea de "electrencefalegramă" - graficului obținut.

Același cercetător descrie ritmul alfa și beta la om, descrie fenomenul de oprire al ritmului alfa sub influența unor stimuli psiho-senzoriali.

Urmează cercetările lui Gibbs, Davis, Lennex, Jasper care au precizat aspectele normale și patologice ale electroencefalegramei la om.

În țara noastră, încă din 1935 se impun cercetările lui Marinescu, Sager, Kreindler și Ionescu-Simăști în domeniul studierii maturității cerebrale, iar mai recent cercetările lui Arseni și celab. se impun pe plan mondial.

Aparatura și tehnica de înregistrare a electroencefalegramei

Primul electroencefalegraf ce a folosit înregistrarea pe hîrtie cu cerneală datează încă din 1935.

Mai tîrziu - pînă în zilele noastre, aparatura de înregistrare s-a tot perfecționat - folosindu-se la ora actuală aparate dotate cu sisteme electronice și tranzistorizate de amplificare, pentru că bioelectricitatea cerebrală avînd o tensiune cuprinsă între 5 și 100 μ V, ei trebuiesc amplificați pentru studiere de măcar 1.000.000 de ori. Sistemul de înregistrare este același ca la electrocardiograf, folosindu-se penițe cu cerneală, hîrtie carbon sau simpla vizualizare a fenomenelor bioelectrice pe un ecran fluorescent. Electrozii folosiți sînt confecționați din argint sau dintr-un aliaj de plumb cu cadmiu, înveliți în comprese de tifon și imbibati cu soluție clorură-sodică 2%.

În majoritatea cazurilor folosim electrozi discoidali cu diametrul de 0,5-1 cm și o grosime de 1-2 mm, plasați pe pielea capului după degresarea cu alcool, sau prin intermediul unor paste bune conducătoare în cazul nou-născuților și a înregistrărilor de durată din timpul somnului.

Se poate înregistra și activitatea bioelectrică de la baza creierului folosind electrozi sfenoidali sau electrozi timpanici pentru explorarea lebului temporal.

Electrozii plasați pe scalp sînt menținuți fie cu ajutorul unor benzi de cauciuc sau material plastic, fie cu ajutorul unor căști împletite din benzi de cauciuc ce permit o mai bună contacție a acestora.

Hîrtia de înregistrare se derulează cu viteze variabile cuprinse între 7,5 mm/sec. și 60 mm/sec în funcție de necesități.

Electroencefalegraful se consideră etalonat dacă penițele au o deplasare de 1 mm pentru o tensiune de 100 μ V, manevră obli-

Săterio înaintea ericărei înregistrări.

Înregistrarea EEG se face în condiții de repaus, bolnavul fiind în stare de veghe, cu ochii închiși sau legați cu o bandă de tifon, relaxat psihic și muscular. Bolnavul poate fi culcat pe pat dacă starea generală nu-i permite așezarea pe un scaun obișnuit - sau într-un fotoliu mai comod.

Examenul EEG nu are contraindicații. Pentru înregistrările activității bioelectrice cerebrale se folosesc derivații monopolare și bipolare.

Derivațiile monopolare folosesc ca și la EKG un electrod activ plasat în diverse zone pe pielea capului și un electrod indiferent plasat pe zona mentonieră, la lobulul urechii sau la baza nasului. Aceste derivații culeg activitatea bioelectrică de profunzime a creierului.

Derivațiile bipolare, sînt mai des folosite permițînd aplicarea pe scabp a doi electrozi activi (fig.169).

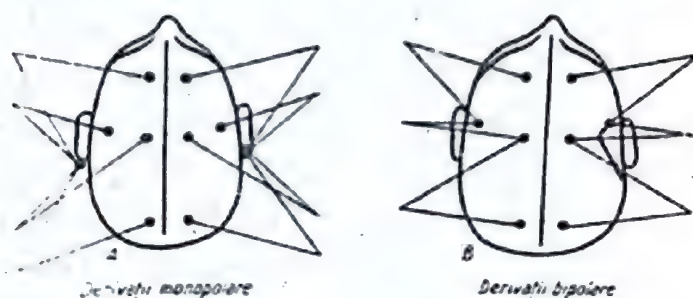


Fig. 169 - Derivații monopolare (A) și bipolare (B)

Aranjarea electrozilor se face diferit pentru culegerea biopotențialelor cerebrale în sens longitudinal, transversal și oblic în vederea localizării cât mai corecte a focarului patologic (fig. 170).

Ritmuri EEG de veghe și de somn

A. Electroencefalograma în stare de veghe

Traseele EEG evidențiază o serie de unde care în funcție de frecvență iar pe secundă au putut fi împărțite în :

- ritmul alfa (α) - are o frecvență de 8-13 c/sec. și o amplitudine cuprinsă între 10 și 100 μ V.

La adult frecvența medie este de 10 c/s iar la bătrâni de 8-9 c/s. Acest ritm este bine exprimat în derivațiile de culegere posterioară.

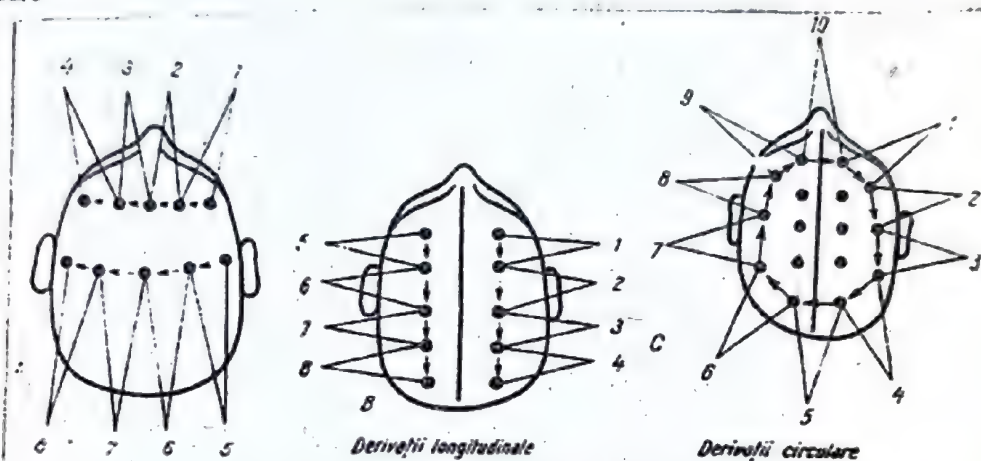


Fig. 170 - Derivații transversale (A), longitudinale (B) și circulare (C).

Este un ritm regulat, organizat uneori în fusuri - care reprezintă peste 50 % din aspectul traseului EEG la adultul în stare de veghe. Își modifică frecvența și amplitudinea la diverși stimuli, în special la cei luminoși când poate dispărea. Acest fenomen este cunoscut sub denumirea de "reacție de blocare" sau "de oprire" a ritmului alfa și apare la deschiderea ochilor (Berger), la auzirea unui sunet puternic, în stări de emoție sau în timpul unui calcul mental (fig. 171).

Nu putem obține ritmul alfa decât în condiții de perfectă liniște psiho-somatică.

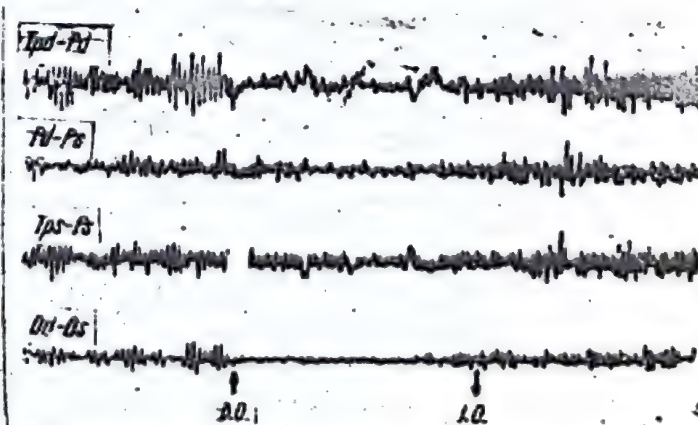


Fig. 171 - Ritmul alfa și fenomenul "de blocare" la stimulii luminoși.

Ritmul beta (β) are o frecvență de 14-30 c/s, și o amplitudine de 5-30 μ V; este neregulat și asimetric, inconstant. Se înregistrează mai frecvent în regiunea frontală, rolandică, parietal-anterior și temporal anterior - mai exact în ariile motorii. Acest ritm nu reacționează la stimulii luminoși dar poate fi blocat de unii stimuli proprioceptivi (stringerea pumnilor) și de excitații tactili. Se confundă cu paraziții curentului de rețea. (fig. 172).



Fig. 172 - Ritmul beta (β)

Ritmul theta (θ) are frecvența cuprinsă între 5-7 c/s. cu amplitudinea de 40-70 μ V. Este ritmul ce predomină pe traseul EEG al copilului de 2-6 ani, iar la adult are un procentaj doar de 10-15 % existent în regiunile parietale și temporale. Nu se blochează la stimulii luminoși și nici la cei proprioceptivi deși poate crește în incidență și amplitudine la emoții. Prezența sa în anumite derivații indică aspect iritativ cerebral (fig. 173).

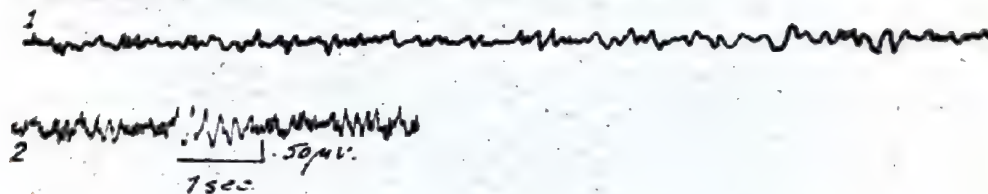


Fig. 173 - Ritmul theta (θ) (1-theta sinusoidal; 2-theta ascuțit).

Ritmul delta (Δ) este un ritm fiziologic al sugarului iar la adult apare uneori în derivațiile posterioare, dar se blochează la stimulii luminoși (fig.).

Mai există o serie de ritmuri secundare, cu importanță în special funcțională și care depășesc cadrul expunerii noastre (ritmul π, λ).

La fectusul de om se pot înregistra biopotențialele corti-

cale fie prin plasarea electrozilor de culegere direct pe abdomenul mamei, fie direct pe scalpul fătusului în timpul nașterii. (fig. 174)

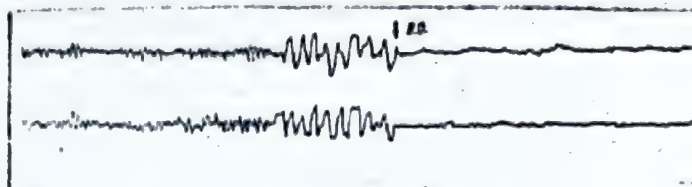


Fig. 174 - Ritm Δ posterior (3-4 c/s) blocat la deschiderea ochilor.

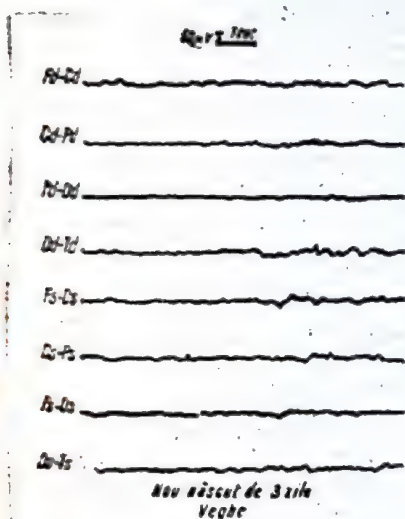


Fig. 175

EEG la nou născut de 3 zile în stare de veghe.

De la vârsta de 5 luni de viață intra-uterină se manifestă activitatea bioelectrică corticală, evidențiată prin trasee cu lungi perioade de liniște electrică, întrerupte de salve de unde cu frecvență de 5-8 c/s și de 1-2 c/s ce durează 1-2 secunde. Amplitudinea acestei activități nu depășește 15-20 μ V.

Pe măsură ce sarcina evoluează spre termen, se observă apariția unei activități bioelectrice cerebrale continue, cu ritmul de bază delta de mică amplitudine.

După naștere, pe măsura dezvoltării sistemului nervos, frecvența ritmurilor EEG crește. (fig. 175)

Astfel dacă în primul an de viață este prezent ritmul cu 3-4 c/s, pe măsura înaintării în vîrstă frecvența ritmurilor crește, încît la 8-9 ani se ajunge la un ritm de 8-9 c/s. (fig. 176).

În acelaș timp se observă și o diferențiere topografică a ritmurilor ca la adult, încît se trece de la ritmurile în bandă delta și theta la cele alfa în regiunea occipitală și apariția ritmului rapid beta în regiunea Rolandică.

În primul an se menține și o asimetrie bioelectrică, se poate persista pînă la vârsta de 8-9 ani (mai prezent în derivațiile temporale stîngi), denotînd deosebiri senale de maturizare cerebrală. (fig. 177)

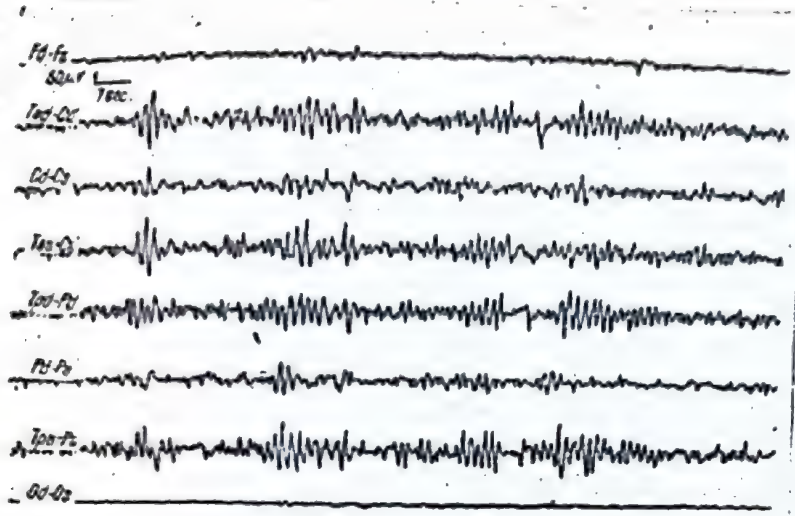


Fig. 176

EEG la 5 ani
(theta)

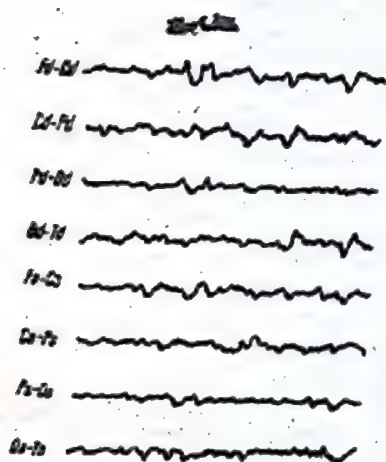


Fig. 177

Asimetrie EEG la 11 luni

La adult prezența unei asimetrii interemisferice pune problema unor aspecte de suferință cerebrală. Se poate considera că în jurul vârstei de 17-18 ani la băieți și 14-15 ani la fete se termină procesul de maturizare cerebrală, ceea ce se traduce pe EEG prin prezența unei simetrii perfecte și predominanța ritmului alfa.

Acest aspect se menține pînă în jurul vârstei de 55-60 ani după care ritmul alfa devine mai lent (8-9 c/s), crește incidența ritmurilor ra-

pide în derivațiile anterioare, iar în cele temporale predomină ritmul theta.

B. Electroencefalograma în timpul somnului

Electroencefalograma din starea de veghe se deosebește net de aspectul din timpul somnului, indiferent dacă acesta este fiziologic sau indus prin folosirea substanțelor hipnotice.

Loomis și colab. (1937) descriu somnului mai multe faze fiecare din ele avînd un alt aspect electroencefalografic. (fig. 178)

Stadiul A - sau faza de relaxare - se caracterizează

prin scăderea frecvenței și amplitudinii ritmului alfa (α)

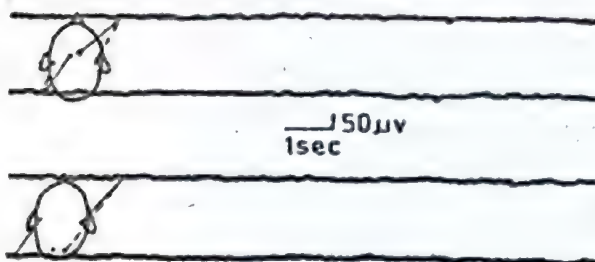


Fig. 178

Trasee EEG în somn

A.

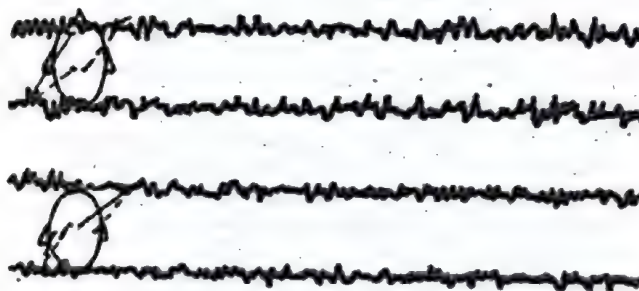
A- faza de relaxare;



B

B- faza de somnolență

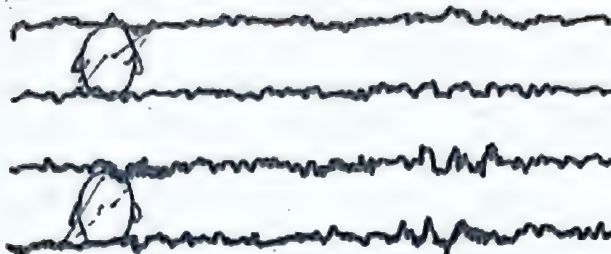
Stadiul B - sau faza de somnolență prezintă pe EEG unde sărace alfa și theta aplatizate (B).



C

C- faza de somn superficial ;

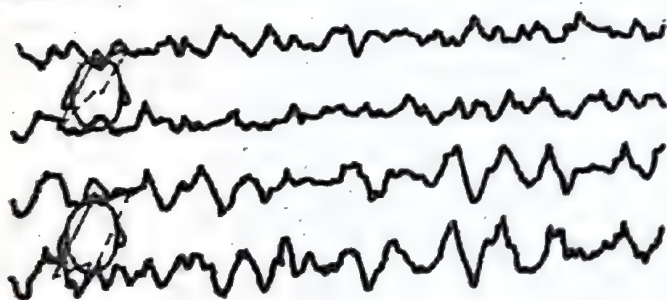
Stadiul C - sau faza de somn superficial cu predominanța ritmului theta plat, dar apar sporadic frecvențe rapide (12-14s/s) și vîrfuri lente bifazice pe vertex (C).



D

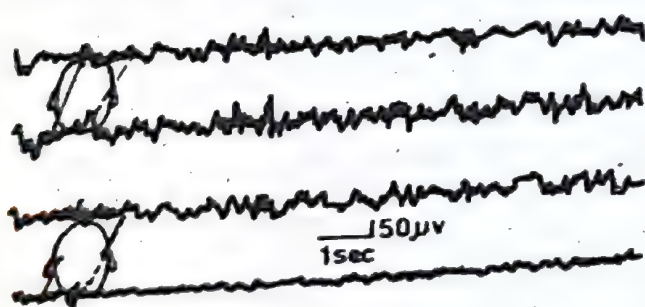
D- faza de somn ușor;

Stadiul D - faza de somn ușor - conține numai unde lente în bandă theta și rare delta. În regiunea vertexului apar complexele K (o undă lentă pozitivă, urmată de altă undă lentă negativă cu amplitudinea 150-200 μV) (D). Aceste complexe sînt considerate a fi potențiale evocate la stimulii auditivi.



E

E- faza de somn profund



F

F- faza de somn paradoxal

Stadiul E - sau faza de somn profund în care traseul EEG înregistrează numai unde lente delta - în toate derivațiile, cu apariția complexelor K (E).

Alți autori printre care Passouant (1965) descriu somnului doar trei stadii - în care le grupează pe cele descrise.

Dement și Jouvet (1960) au precizat o nouă fază a somnului și anume "somnul de activare" sau paradoxal. (F).

În această fază înregistrările poligrafice au pus în evidență mișcări ale globilor oculari, accelerarea pulsului, neregularitatea respirației și slăbirea pînă la dispariția a E.M.G.

Electroencefalografie - somnul paradoxal - se caracterizează prin prezența undelor rapide (7-9 c/s), de amplitudine mică iar pe vertex apar "undele de dinți de fierăstrău" (theta).

Copiii au faze de somn ca și adulții, dar trec mai rapid de la o fază la alta.

La nou născut, electroencefalograma evidențiază 2 stadii de somn:

- Stadiul I cu EEG lentă și tonusul muscular evident (pumnii strînși) (fig. 179 A)

- Stadiul II - cu unde rapide pe EEG și de mică amplitudine tonus muscular abolit (fig. 179 B).

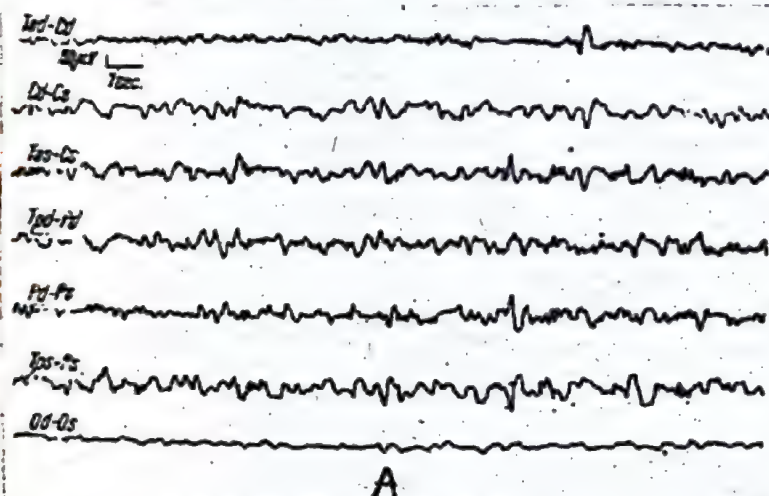


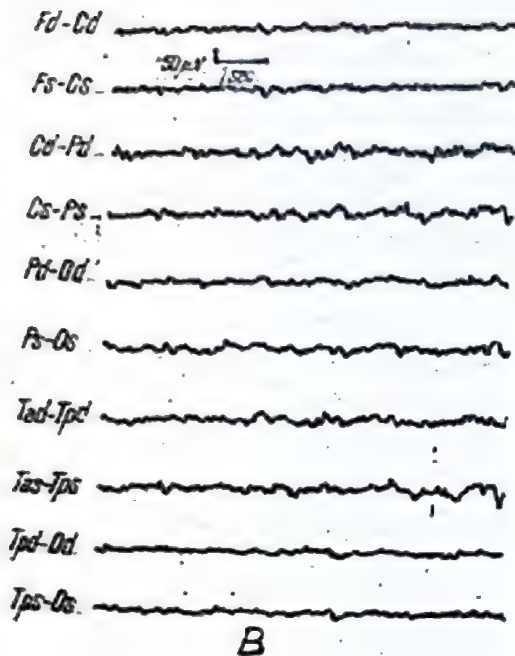
Fig. 179

EEG în somn la nou născut.

Este cazul să amintim că și în cursul unei zile pot apare modificări EEG dar necaracteristice legate în special de oboseala nervoasă a individului. Dacă dimineața după o odihnă bună, EEG evidențiază un traseu cu ritm alfa dominant, regulat și bine voltat, la sfârșitul zilei de muncă acest ritm este înlocuit cu ritmuri rapide (beta) caracteristice stărilor de încordare nervoasă și emoțiilor.

Aspecte patologice EEG

Trebuie de precizat, că atât în stare fiziologică cât și



patologică se întâlnește pe traseul EEG aceleași ritmuri, decât frecvențele lente sunt caracteristice la adult unor procese de suferință cerebrală, în timp ce nou-născutul le are în mod fiziologic.

Sistemul nervos central, fiind un mare consumator de oxigen și de glucoză, stările dismetabolice, anoxia, infecțiile, intoxicațiile, comprimările date prin dezvoltarea proceselor tumorale - toate sunt capabile să producă răspuns bioelectric lent și sincronizat din partea neuronilor afectați, cu apariția pe EEG a undelor de suferință - delta.

Exemplificăm prin câteva aspecte EEG mai caracteristice:

a) Complexul "virf-undă" sau polivirf - undă (3 c/s), în descărcări sincrone și bilateral; este caracteristic epilepsiei (petit-mal, grand-mal) deși în procentaj mic poate fi întâlnit și în traumatismele cerebrale sau în encefalite (fig. 180)

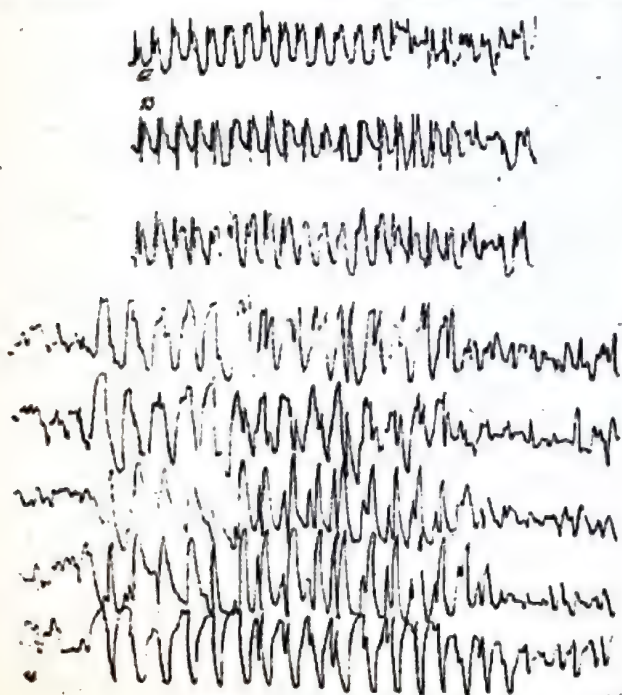


Fig. 180

Complexe virf-undă în epilepsie.

Datele electroencefalografice trebuie totdeauna coroborate cu examenul clinic amănunțit, iar EEG nu rămâne decât un examen complementar ce poate furniza date în plus clinicianului.

b) Reducerea sau absența globală a activității bioelectrice poate fi întâlnită în stop cardiac, în hemoragii masive, în stări comatoase profunde (fig. 181), în timp ce absența acestei activități doar în-

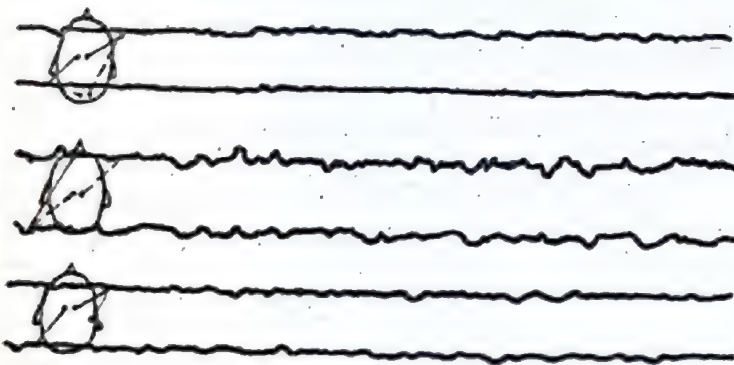


Fig. 181 - Reducerea activității EEG în hemoragie masivă

tr-o zonă bine delimitată ridică suspiciunea unei tumori cerebrale, a unui chist mare sau a unui hematom extradural sau subdural (fig. 182).

c) Scăderea în amplitudine a ritmului de fond (sub 10-20 μ V) se poate întâlni în nevroze și psihoze, în anumite dezechilibre endocrine (hipotiroidie), în arterioscleroze cerebrale (fig. 183).

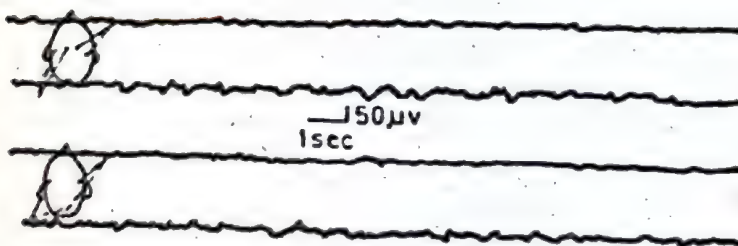


Fig. 182 - EEG în hematom subdural drept.

d) Scăderea frecvenței ritmului de fond și predominarea unui ritm theta generalizat - se întâlnește în diverse intoxicații (etilism cronic), sechele postmeningo-encefalitice, arterioscleroză cerebrală, traumatisme craniocerebrale, în tumorile profunde (adenom de

hipofiză) etc., dar și în tulburările de comportament atât ale copilului mare cât și ale adultului (fig. 184).

e) Prezența unui ritm theta localizat într-o sarcină

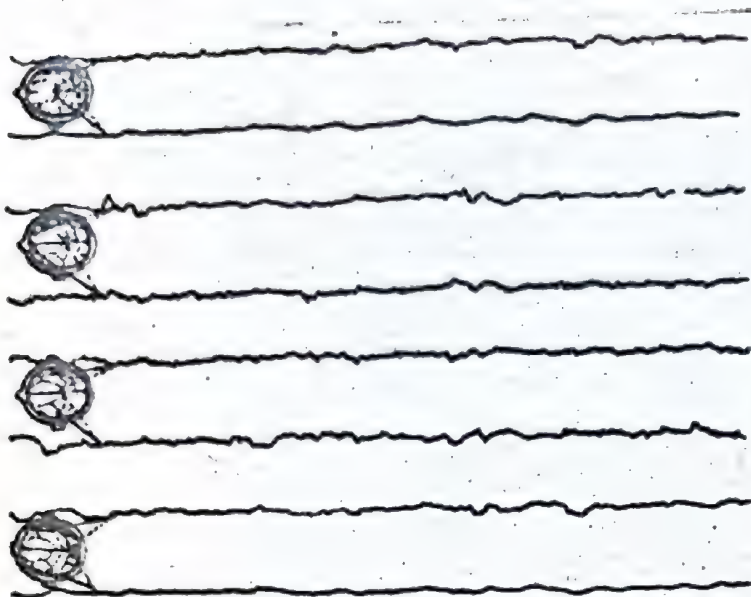


Fig. 183 - EEG in arterioscleroză cerebrală.

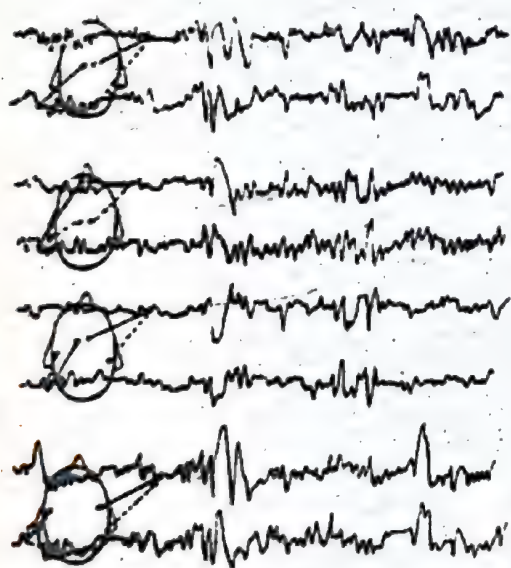


Fig. 184 - EEG post-meningoencefalită.

unde delta evidențiază suferință centrencefalică, procese expansive mezencefalice, (fig. 187) sau de trunchi cerebral.

Metode de activare în EEG

Nu întotdeauna traseul EEG evidențiază suferință cerebrală difuză sau focalizată, deși semnele clinice conduc spre asemenea diagnostic.

Din acest motiv se folosesc diverse metode care activează

derivație, poate evidenția prezența unui focar epileptogen, a unui tubercol, a tumoră cerebrală incipientă sau un focar posttraumatic cu atrofie corticală (fig. 185).

f) Ritmul delta la adult, indică un proces distructiv, o suferință neuronală gravă. Delta amplă polimorf se întâlnește în suferințele generalizate cum ar fi în hipertensiunea

intracraniană, come de diverse etiologii, tumori cerebrale diseminate și după criza de epilepsie grand-mal (fig. 186).

Apariția undelor delta focalizate pun probleme de neurochirurgie, pentru că electroencefalograma nu poate stabili natura suferinței cerebrale, adică delta amplă polimorf focalizat poate apare și în tumori cerebrale și în abcese și în chisturi și în focare de ramolism etc.

Descăririle hipersincrone de

eventualele procese patologice și aduc pe electroencefalegramă elemente caracteristice.

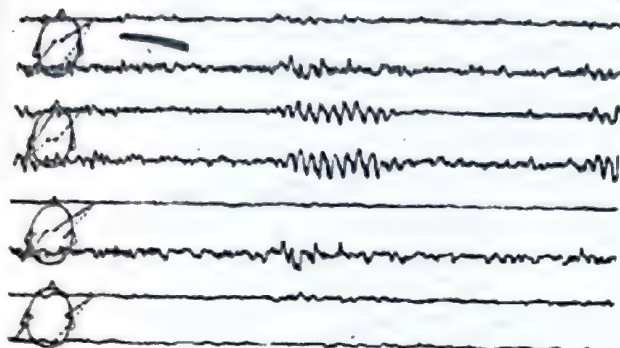


Fig. 185 - EEG în focar post-traumatic frontal bilateral.

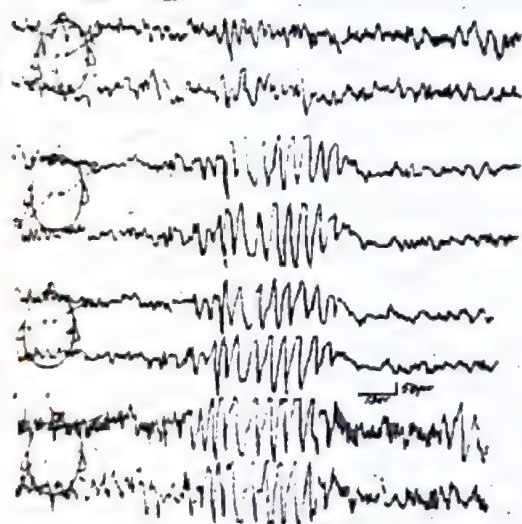


Fig. 186 - Aspect EEG comitial în tumoră cerebrală.

că amplitudinea răspunsului.

Stimularea luminoasă intermitentă este de un real folos aducând descărcări de unde lente hipersincrone în cazul epilepsiilor, a sechelelor traumatice și post-meningo-encefalitice.

B. Activările chimice - se fac prin inducerea hipoglicemiei sau prin folosirea hiperpneei provocate.

Curent în serviciile EEG, se folosește proba hiperpneei provocate, bolnavul respirând cu frecvența de 20-30 respirații pe minut, timp de 3-5 minute.

Dintre metodele cele mai folosite pentru activare amintim:

A. Activările fizice - cum ar fi stimularea luminoasă intermitentă (S.L.I.), stimularea vestibulară, olfactivă, tactilă, stimularea electrică a neuronilor periferici, etc.

Stimularea luminoasă intermitentă (S.L.I.) este cel mai frecvent folosită - făcând să acționeze asupra feței bolnavului o serie de stimuli luminoși emiși de un fotostimulator, cu frecvența de 6-16 c/s. Bolnavul va sta cu ochii închiși, astfel încât stimularea să se facă pe calea nespecifică a formației reticulate mesencefalice.

Înăușirea ritmului de excitație apare în mod fiziologic și este de recomandat a se trece brusc de la frecvențe mici de stimulare, la frecvențe mari, pentru ca eventualul focar patologic să-și crească

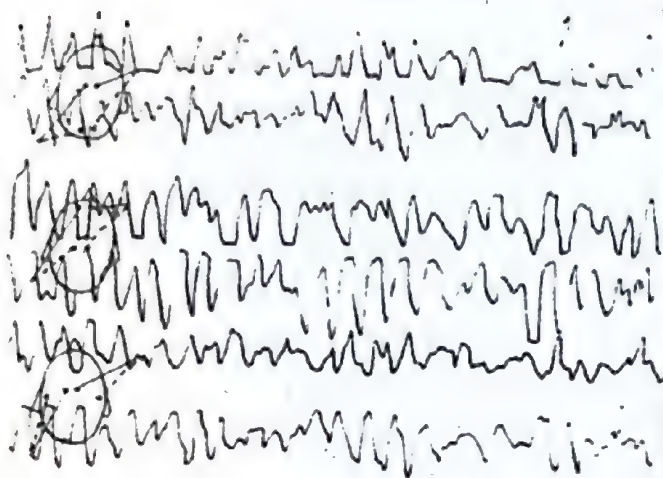


Fig. 187 - Aspect EEG de tumoră localizată diencefalic.

Astfel se pierde CO_2 și apare starea de alcaloză care modifică schimburile membranare electrolitice (crește K^+ extracelular se reduce Ca^{++} plasmatic) și produce o vasoconstricție arteriolară, deci ușoară ischemie cerebrală. Știind că în mod normal CO_2 scade permeabilitatea și excitabilitatea membranelor, prin eliminarea sa în cursul hiperpneei aceste procese se vor îmbunătăți și procesele

patoalogice vor descărca activitatea electrică mai amplă.

Se consideră patologic răspunsul prin unde lente hiper-sincrone sau focalizate încă din primul minut de hiperpnee și persistența acestora mai mult de 1 minut după încetarea hiper-ventilației.

În epilepsie hiperpneea poate produce criza de petit-mal caracterizată prin apariția complexelor de vîrf-undă pe EEG și absență clinică; în tumori apar salve de unde delta ampu polymorf, în timp ce în tulburările funcționale la adult hiperpneea sincronizează aspectul și crește amplitudinea ritmului alfa.

Copilul pînă la 10 ani răspunde cel mai bine la hiperpnee. La bătrîni nu folosim această metodă pentru eventualele afecțiuni cardio-respiratorii supra-adăugate. În dezechilibrele calcice - în special în hipocalcemie, hiperpneea crește incidența ritmului theta, aduce unde lente sinusoidale generalizate sau complexe vîrf-undă.

C. Activările farmacodinamice - folosesc injectarea i.v. de cardiazol, cafeină, camfor, stricnină, atropină, acetilcolină - după o anumită tehnică, numai cu spitalizarea bolnavului.

D. Activările prin somn provocat cu Nembutal, Evipan sodic, Bytine' ... Acești oameni impun niște condiții mai deosebite și se folosesc în serviciile de spital.

Se mai folosește compresiunea arterei carotide cu ischemia

encefalului, sau activarea prin amestec gazos sărac în O_2 și bogat în N_2 .

Apartul electroencefalogrami este evident, metoda fiind curent folosită în practica medicală, cu rezultate promițătoare în precizarea focarelor epileptiforme, a tumorilor cerebrale, a dezechilibrelor metabolice, a leziunilor traumatiche, etc.

Este ușor de aplicat dar cere multă conștiințiozitate pentru o înregistrare și interpretare corectă.

II. ELECTROCORTICOGRAFIA (ECOG)

Electrocorticografia alături de stereoelectroencefalegrafie (stereotaxia funcțională), este o metodă cu ajutorul căreia putem studia activitatea bioelectrică cerebrală, înregistrată direct pe creier.

Încă din 1940 Schwartz și Ker, înregistrează biopotențialele electrice prin plasarea electrozilor direct pe cortex, în timpul intervențiilor neurochirurgicale.

La ora actuală electrocorticoografia se folosește curent în serviciile de explorare a activității sistemului nervos central, aducând date suplimentare de diagnostic. Pentru înregistrare se folosește tot un electroencefalegraf, dar pentru că potențialele creierului în culegere directă sînt mai mari, etalonarea aparatului corespunde doar la 5 $\mu V/mm$.

Traseul obținut poate fi înregistrat pe hîrtie sau vizualizat, prin plasarea în circuitul aparatului a unui oscilograf catodic.

Electrozii de culegere sînt constituiți din fire de argint clorurat, învelite în mici comprese de tifon imbibate cu ser fiziologic, pentru a face bine contactul cu zona corticală pe care se aplică.

Se pot folosi și electrozi circulari din grafit care se aplică direct pe scoarță cerebrală, sau electrozi de profunzime pentru culegerea activității bioelectrice de subcortex. Aceștia din urmă sînt formați din fire subțiri inoxidabile izolate între ele, îmbrăcate toate la exterior într-o carcasă izolantă.

Neurostimularea corticală se realizează prin altă pereche de electrozi sau chiar prin cei de culegere, în cazul explorării

straturilor mai profunde.

Se recomandă menținerea stării de veghe a bolnavului în timpul actului operator, motiv din care se folosește anestezia locală - pentru a nu fi influențată activitatea bioelectrică a cortexului.

Electrocorticograma normală

Spre deosebire de electroencefalogramă, unde se înregistrează activitatea electrică de ansamblu a creierului, impunându-se și rezistența electrică a zonelor dintre electrod și creier, electrocorticograma reproduce mai fidel activitatea bioelectrică a scoarței în zone foarte restrânse, punctiforme.

De aceea activitatea bioelectrică înregistrată pe electrocorticogramă are o amplitudine de 4-6 ori mai mare decât cea de pe E.E.G.

Folosind electrocorticografia putem explora zone inaccesibile EEG, cum ar fi fața internă a emisferelor cerebrale, partea inferioară și internă a lobului temporal, zona orbitală a lobului frontal etc.

Ritmurile înregistrate au următoarele localizări și caracteristici :

Ritmul alfa (α) cu frecvența 8-11 c/s are amplitudinea de 500 μ V. Este cu un aspect regulat și apare bine reprezentat în regiunile occipitale, parietale și zonele mijlocii și posterioare ale convexității temporale.

Ritmul beta (β) - cu frecvența de 20-25 c/s are amplitudinea de 100-200 μ V și se înregistrează în regiunile rolandice - mai ales în zona precentrală.

Ariile frontale (6,8,9,44,45,46 Brodmann) se caracterizează prin prezența unor ritmuri lente (4-6 c/s) intercalate uneori cu cele rapide. În zona inferioară și internă a lobului temporal se înregistrează un ritm rapid de 14-16 c/s cu amplitudine mică, intercalat cu ritm lent în bandă delta.

Este bine de cunoscut aspectul acestor înregistrări în diversele zone corticale, pentru a putea diagnostica un focar de suferință (fig. 188).

Aspecte patologice în EEOG

Modificările patologice ale traseului electrocorticografic

se evidențiază prin :

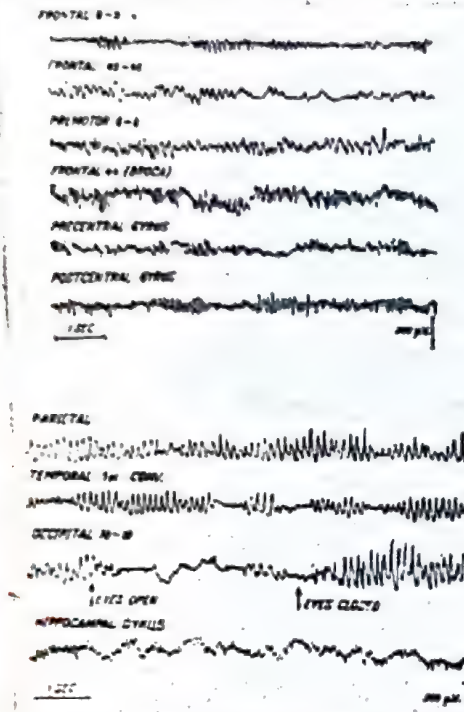


Fig. 188 - Electroencefalograma normală în diverse regiuni

a) lipsa activității bio-electrice într-o anumită zonă, specifică unor atrofii cistatice sau tumorilor ;

b) aparitia pe EEOG a orizelor electrice spontane sau provocate - caracterizate mai întâi prin descărcări ample și rapide în zona electrodului expiator, urmate de paroxisme lente de mare amplitudine în bandă delta (fig. 189).

Sînt situații în care se folosește ca și la EEG anumite substanțe medicamentoase pentru a provoca criza electrică sau clinică - cum ar fi injectarea i.v. de Megimide, Bytinal, cardiazol - sau stimularea electrică a cortexului într-o anumită zonă senzorială (Gastant 1949). Folosind pentru excitare curentul electric de anumită durată, intensitate și frecvență, se obțin în cazul focarelor cu potențial epileptogen semnele clinice caracteristice stării de rău comițial,

Sînt situații în care se folosește ca și la EEG anumite substanțe medicamentoase pentru a provoca criza electrică sau clinică - cum ar fi injectarea i.v. de Megimide, Bytinal, cardiazol - sau stimularea electrică

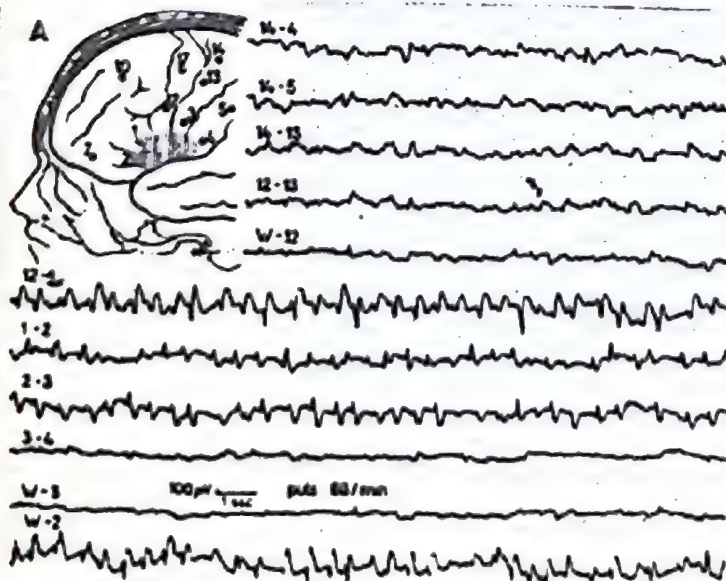


Fig. 189

Focar electroencefalografic (electrod 2)

și descărcări ample, lente sau cu aspect de vîrf-undă pe traseul electrocorticografic. Focarul epileptogen are un prag crescut al excitabilității încît reacționează brutal la valori mici ale intensității excitantului, spre deosebire de zonele vecine normale, (Penfield, Jasper 1937, 1954).

Din cele relatate se vede că electrocorticografia are o mare valoare în stabilirea focarului epileptogen sau al tumorilor ce pot fi extirpate prin intervenții neurochirurgicale. După excizia focarului iritativ aspectul EEG revine la normal.

Implantarea electrozilor profunzi sub control radiologic completează explorarea, aducînd date asupra eventualelor procese de suferință subcorticală ajutînd neurochirurgului în delimitarea acestora.

III. STEREOELECTROENCEFALOGRAFIA (SEEG)

Este o metodă ce explorează simultan activitatea bioelectrică a unor structuri cerebrale de suprafață sau de profunzime, după ce au fost reperate stereotaxic. Încă din 1953 Bancaud și Delgado au pus bazele acestei metode de explorare, iar astăzi metoda are o mare utilitate.

Pentru efectuarea SEEG este nevoie de respectarea unor timpuri de explorare, printre care:

1. Reperarea anatomică a structurilor de explorat - în funcție de manifestările clinice și de datele furnizate de alte explorări;

2. Introducerea mai multor electrozi exploratori - prin intermediul unui aparat stereotaxic, după 3-4 zile de la reperarea anatomică, la care s-a folosit o substanță de contrast și care dacă nu s-a eliminat, influențează activitatea bioelectrică a structurii explorate.

Electrozii vor fi cît mai subțiri, netraumatizant și tot prin ei se va face și neurostimularea. De obicei electrozii au diametrul de 2 mm și sînt confecționați din argint, aur, platină cu vîrfurile retunșite pentru a nu rupe vasele cerebrale.

Folosind mulți electrozi - putem explora un număr mare de puncte din creier - uneori depășind 100-200.

Explorarea se poate efectua acut sau cronic, în funcție

de profunzimea zonei explorate și de indicațiile metodei. În experimentul acut se folosesc 10-15 electrozi de explorare, iar în cel cronic numai 3-5 electrozi. Putând lăsa electrozii implantați 15-20 de zile în zona de explorat, avem posibilitatea să surprindem eventuale modificări ale traseului în somn, sau apariția crizelor de epilepsie după activarea medicamentoasă. Ca și în EEG, și aici se înregistrează aceleași ritmuri, cu amplitudine mai crescută sau mai scăzută de la o zonă la alta.

Astfel la nivelul nucleilor striati se înregistrează o activitate bioelectrică uniformă, dar mai rapidă în cazul putamenului decât al nucleului palidus.

Rinencefalul are o activitate mai lentă în general, dar amigdala se deosebește de hipocamp, ultimul având o activitate mai redusă bioelectrică și având un prag de excitabilitate mai crescut.

La nivelul substanței albe se înregistrează un traseu aproape izoelectric.

Este indicat ca alături de SEEG să se înregistreze și EEG globală, care va indica eventuala suferință a creierului sau normalizarea traseului după excizia zonei bolnave.

Stereoelectroencefalografia se folosește numai în serviciile de neurochirurgie, cu scopul de a repara focarele tumorale sau epileptiforme profunde, ce urmează să fie distruse stereotaxic (fig. 190).

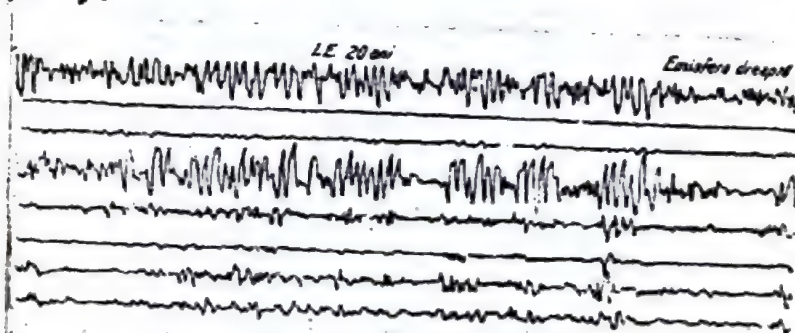


Fig. 190 - Focare epileptogene evidențiate SEEG

În cazul bolii Parkinson - repărarea nucleului ventral intermediar al talamusului și excitarea lui după o anumită tehnică, oprește tremurătura bolnavului.

Nucleii ventrali posteriori din talamus implicați în durerile difuze rebele la tratamentul medicamentos, se caracteri-

zează prin culegerea de la nivelul lor a unui ritm de 15-28 o/s de mare amplitudine - care după excitare sau distrugere nu mai mențin durerea și activitatea lor spontană bioelectrică se reduce mult.

Epilepsiile temporale în special rinencefalice beneficiază de diagnosticare cu această metodă, care reperându-le focarul, acesta poate fi distrus stereotaxic.

Dar S.E.E.G. uneori poate furniza date eronate prin suprapunerea unor artefacte, ce încurcă interpretarea traseului sau prin răspunsul unor zone vecine celei explorate, cu prag de excitabilitate ridicat, lucru care se cunoaște foarte puțin în neurofiziologie. De aceea se impune interpretarea complexă a SEEG cu a datelor furnizate de celelalte explorări de specialitate.

IV. POTENTIALUL EVOCAT

Potențialul evocat este răspunsul electric cortical la o stimulare periferică senzitivă sau senzorială.

La nivelul scărței cerebrale se înregistrează un potențial electric localizat pe zona de proiecție a elementului excitant, senzitiv sau senzorial.

Astfel dacă se excită o anumită zonă cutanată, răspunsul electric evocat se va culege la nivelul lebului parietal - unde se găsește zona de proiecție somestezică. Excitând retina - înregistrăm potențialul evocat la nivelul ariei vizuale situată în scărța lebului occipital ș.a.m.d.

La nivelul zonei corticale respective, se înregistrează fie un singur răspuns electric numit potențial evocat primar, avind o latență foarte scurtă, fie că se pot înregistra și la distanță de zona respectivă potențialele evocate secundare, cu latență mult crescută și cu morfologie inconstantă.

Metoda înregistrării potențialelor evocate atât la om cât și la animalul de experiență, a putut elucida în mare măsură întinderea zonelor de proiecție corticală atât a căilor senzitive cât și a celor senzoriale, iar la ora actuală folosește mult pentru studierea funcției cortexului asociativ.

Înregistrările potențialelor evocate vizuale și somestezice atât la om cât și la animale, au arătat asemănări evidente

de morfologie a acestora.

Amplitudinea lor este mai mare la om, iar culegerile directe de pe cortex în cazul intervențiilor neurochirurgicale, au pus în evidență o organizare particulară a zonelor de proiecție și de asociație la om față de animalul de experiență (Cantamin, Hirsch 1965).

Aparatura cu care se poate culege și înregistra potențialul evocat este destul de complicată, iar graficul obținut este suficient de greu de interpretat.

Cel mai des folosit este potențialul evocat vizual care, fiind mult studiat de școala de electroencefalografie din Marsilia, i-a permis lui Gastaut să-i stabilească câțiva parametri.

Astfel se descriu potențialului vizual mai întâi o deflexiune pozitivă (unda I Gastaut) cu amplitudinea de 1-1,5 μ V și durată de 10-15 ms. Latența sa este în medie de 20-25 ms (fig. 191).

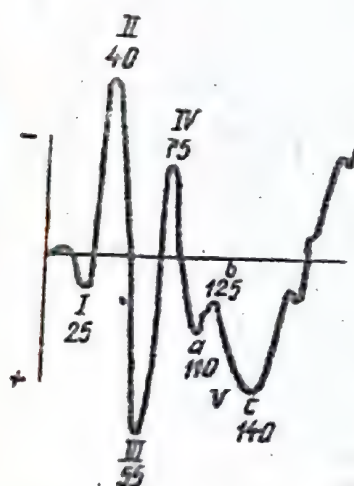


Fig. 191 - Potențial evocat vizual.

Pe traseu urmează o serie de deflexiuni negative și pozitive înconstante cu amplitudini cuprinse între 50 și 150 μ V iar latența lor de asemenea variabilă, de 30-130 ms. Aceste potențiale secundare sunt denumite undele II, III, IV și V Gastaut.

Potențialul evocat somestezic, obținut prin plasarea electrozilor de culegere pe aria parietală se folosește destul de frecvent în clinicile de explorări funcționale și prezintă o morfologie mai simplă decât cel vizual. Amplitudinea și durată sa sunt aproximativ egale cu la potențialul evocat vizual (fig. 192).

Dacă răspunsul cortexului occipital sau parietal la stimulii senzoriali sau senzitivi specifici, se manifestă printr-un potențial electric localizat, se mai pot întâlni și reacții evocate generalizate ale creierului față de anumiți stimuli.

Astfel este cazul fenomenului de "oprire" sau "blocare "

a ritmului alfa de pe electroencefalogramă, în derivațiile occipitale, ce apare în momentul deschiderii ochilor.

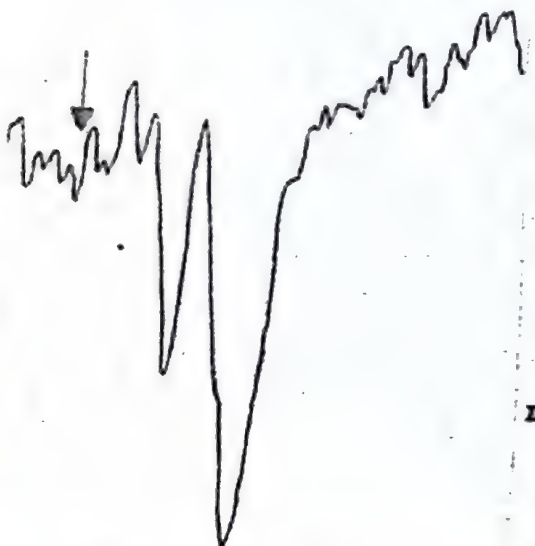


Fig. 192 - Potențial evocat somestezic.

Diminuarea amplitudinii ritmului alfa apare și difuză pe tot traseul EEG, în cazul folosirii excitanților auditivi sau tactili.

Acest fenomen de blocare a ritmului alfa în derivațiile occipitale a traseului EEG, se manifestă la persoanele cu funcționare perfectă a căilor optice și a zonelor de proiecție vizuală. În locul ritmului alfa cu frecvență de 9-12 c/s., apar în deviațiile posterioare ritmuri rapide în bandă beta cu frecvență de 15-30 c/sec. ca în figura nr. 171

De altfel este momentul să amintim că la unele persoane, deschiderea ochilor antrenează prin mișcări ale globilor oculari apariția unor vârfuri lente, ample, în derivațiile occipitale, fără nici o semnificație patologică (unde lambda), mai ales că devin tot mai frecvente dacă subiectul privește imagini multicolore.

Tot răspuns electric evocat generalizat se mai poate obține folosind stimularea luminoasă intermitentă (S.L.I.), care impune mai întâi apariția unor ritmuri electrice de antrenare corticale ca a frecvenței de stimulare (8-11 c/sec), sau apariția unor descărcări paroxistice lente în bandă θ sau Δ când frecvența de stimulare crește la 15-20 c/sec.

În afecțiunile căilor optice se obțin asimetrii emisferice privind morfologia răspunsului evocat (fig. 193).

În cazul provocării unui zgomot neașteptat în fața subiectului la care se înregistrează electroencefalograma, traseul EEG ne evidențiază apariția unui potențial evocat pe vertex; de altfel orice stimul poate provoca înregistrarea în zona vertexului a unui potențial evocat nespecific. Acesta are o amplitudine

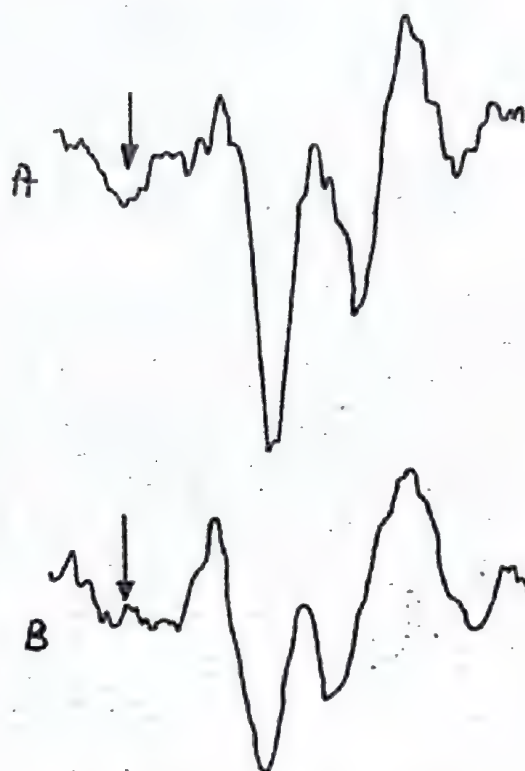


Fig. 193 - Potențial evocat vizual
A - normal; B = patologic

cuprinsă între 25-200 μ V și o durată medie de 80-100 msec. Potențialul nespecific dispare pe măsura aplicării repetate a aceluiași stimul, dar re apare când se folosește un excitant nou. Originea potențialului evocat nespecific pe vertex la om, s-ar găsi în zone profunde, probabil în diencefal.

Inregistrarea potențialelor evocate, ca reacții generale a scoarței față de stimuli senzitivi sau senzoriali au putut permite cercetătorilor obținerea unor date importante în vederea studierii stării de sănătate nervoasă.

Astfel s-a putut observa că la persoanele cu suprasensibilități intelectuale, cu sindroame nevrotice, amplitudinea potențialelor evocate este mult diminuată și latența acestora prelungită. După repaus și tratament adecvat, apariția în limite fiziologice a reacțiilor de „oprire” a ritmului alfa pe EEG, a răspunsului corect la S.L.I. sau stimulare sonară, a putut diagnostica dispariția oboselii nervoase.

Dealtfel însăși activitatea mentală diminuează amplitudinea potențialului evocat, cu atât mai mult cu cât se suprapune stimulării senzoriale (Donchin 1968).

V. RECENCEFALOGRAFIA (REG)

Recencefalografia este metoda ce înregistrează impedanța țesutului cerebral în funcție de masa sanguină intra și extracraniană.

Prin impedanța unui țesut - se înțelege opoziția pe care o opune țesutul respectiv la trecerea unui curent alternativ.

Impedanța depinde de mai mulți factori printre care amintim rezistența electrică a țesutului, capacitatea și inductanța sa. În acest sens trebuie amintită deci dependența acestei înregistrări de fluxul sistolic, de întoarcerea venoasă și viteza de deplasare a sîngelui, atât în vasele țesutului respectiv cît și în cele ce se interpun în calegere (scalpul pentru înregistrările cerebrale).

Recencefalograma folosește două metode. Una din ele utilizează 2 electrozi care în același timp aplică curentul alternativ de înaltă frecvență (150 KHz) dar și culeg oscilațiile, iar altă metodă folosește separat 2 electrozi pentru culegerea oscilațiilor și 2 electrozi pentru aplicarea curentului alternativ.

Plasînd electrozii în diferite regiuni ale capului, se determină recencefalograma zonei respective. Astfel se poate determina circulația din regiunea anterioară cerebrală prin plasarea electrozilor în două puncte simetrice pe frunte, după cum fluxul arterei vertebrale se determină prin folosirea unui electrod la 2 cm lateral de vertebra C₆, iar a celuilalt în porțiunea posterioară a faringelui.

Există scheme de plasare a electrozilor în diverse puncte pentru a fi explorată circulația cerebrală în diverse zone, obținînd date de mare valoare, dacă sînt coroborate cu examenul clinic și cu datele altor explorări folosite.

Curba recencefalografică cuprinde succesiunea unor unde monofazice, asimetrice, corespunzătoare în timp activității bioelectrice a inimii, motiv din care se înregistrează totdeauna concen-

tent cu electrocardiograma.

Graficul înregistrat seamănă mult cu o sfigmogramă.

Pentru analiză și interpretare, i se descrie un punct de origine, o pantă ascendentă, un unghi de înclinație al asentei pante, forma vârfului și amplitudinea lui și faza descendentă pe care se înscrie unda secundară (dicrotă) (fig. 194).

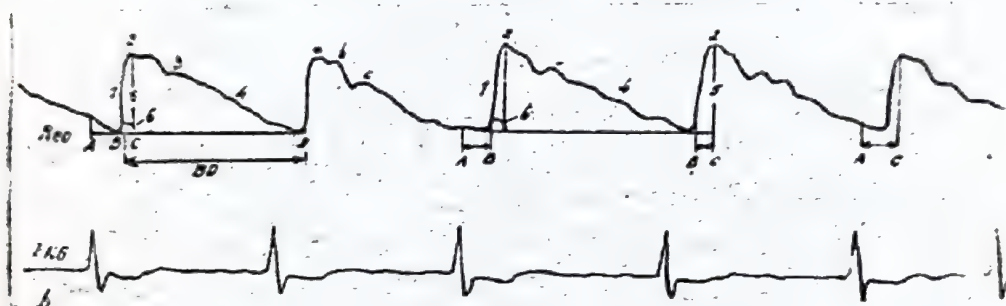


Fig. 194 - Resonance Cephalogram normală

- | | |
|----------------------|--|
| 1-panta ascendentă | B- punctul de inserție |
| 2-vârful undei | AB- viteza sfigmică |
| 3-unda dicrotă | BC- timpul de vîrf |
| 4-panta descendentă | AC- timpul sistolei electrice-vîrf |
| 5-amplitudinea undei | BD- durata totală a undei |
| 6-unghiul anacrot | $\frac{BC}{BD}$ = celeritatea sfigmică |

Se înscrie așa cum am mai spus și electrocardiograma pentru a putea repera față de unda Q începutul resonance cephalogrammei.

Originea sau punctul de origine a undei REG se află la aproximativ 0,15-0,18 sec. după unda Q și reprezintă momentul ajungerii undei sanguine la electrodul de culegere. Acest timp este viteza sfigmică.

Panta ascendentă formează cu orizontala unghiul anacrot, care va fi cu atât mai mare, cu cît panta ascendentă este mai rapidă și are o amplitudine mai mare.

Acest unghi anacrot este evident cînd vasele au peretele elastic, în timp ce în sclerozele vasculare unghiul se reduce mult. Înclinația pantei ascendente este mai evidentă la persoanele tinere la care aportul arterial postastolic este mai bun.

Vîrfurile undei REG este plasat la o anumită amplitudine față de punctul de origine, indicînd momentul cînd vasele cerebrale

sînt maximum destinse de către jetul sistolic, realizîndu-se cea mai mare presiune în artere. Forma vîrfului poate fi ascuțită la persoanele tinere și rotunjită la cele în vîrstă, denotînd adaptare diferită a vaselor cerebrale față de afluxul sanguin sistolic (fig. 195). De cele mai multe ori vîrfui este unic, dar poate

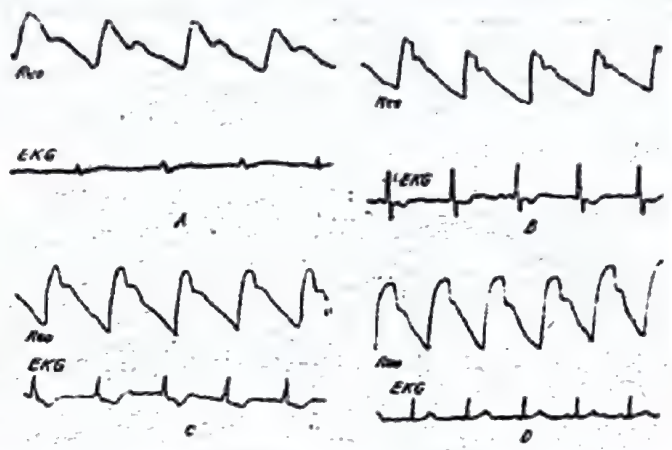


Fig. 195 - Variații REG în funcție de vîrstă
A- la 20 ani; B- 30 ani; C- la 45 ani;
D- la 60 ani.

fi bifid - fără o semnificație deosebită.

Panta descendentă a unei REG este lentă, durează mai mult decît cea ascendentă, care este împărțită de unda secundară (dicrotă) într-o porțiune predicrotă și alta postdicrotă. Prima porțiune indică începutul întoarcerii venoase, iar a doua porțiune indică reducerea mare a volumului sanguin cerebral la sfîrșitul diastolei. Accidentul dicrotic, asemănător celui de pe sfig-nograma obișnuită poate fi unic sau polierot. Este bine reprezentat pe REG la persoanele ce prezintă o bună elasticitate a vaselor cerebrale și alia se înregistrează în arterioscleroză generalizată (fig. 196).

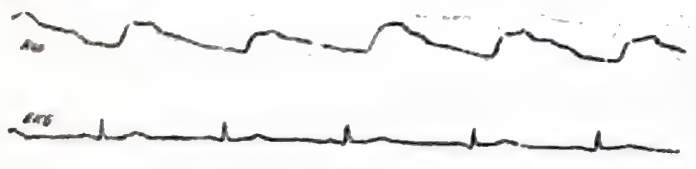


Fig. 196
R.E.G. în arterioscle-
roza cerebrală.

Amplitudinea unei REG se măsoară în Ohmi și este varia-bilă în funcție de debitul sistolic, de rezistența periferică, de tonusul vaselor cerebrale, de presiunea intracraniană, de frecven-

ta cardiacă și de viscozitatea sîngelui.

Durata undei REG este cît a unei revoluții cardiace, deci depinde de frecvența cardiacă. Velocitatea sfigmică, adică timpul dintre punctul de origine și unda Q (începutul sistolei electrice) este de 0,15 sec.

Se consideră patologice valorile scăzute sub 0,12 sec. (0,11 sec.-0,06 sec.)

Durata pantei ascendente este de 0,08-0,16 sec., denotînd puterea de distensie a vaselor cerebrale și deci tonusul vascular.

Atît panta ascendentă cît și amplitudinea undei REG denotă vîrsta arterelor. De la începutul sistolei electrice (Q) și pînă la vîrfurile undei REG există o perioadă de timp egală cu 0,25 sec. care în arterioscleroză de asemenea se alungește.

Celeritatea sfigmică reprezintă raportul dintre durata pantei ascendente ("timpul de vîrf") și durata întregii unde REG, avînd o valoare de 10-15 % la tineri și de 20-22 % la persoanele mai în vîrstă.

Aspectul și durata undelor resencefalografice se modifică în anumite condiții cum ar fi în proba Valsalva (expir forțat cu gîta închisă), cînd prin reducerea debitului sistolic și împiedicarea întoarcerii venoase, durata globală a REG scade, ca și în cazul hiperpneei cînd eliminarea CO_2 produce vasoconstricție cerebrală.

Din contra, panta ascendentă are o durată prelungită și unda în totalitate este mai amplă, în cazul inhalării CO_2 10 % (3-5 minute) - prin vasodilatația cerebrală care se instalează.

Dintre substanțele medicamentoase amintim acetilcolina, nitritul de amil, histamina care producînd vasodilatația cerebrală, cresc amplitudinea REG și fac să apară unda dicrotă mai evidentă; aminofilina reduce durata globală și amplitudinea REG.

Toți factorii care modifică vascularizația cerebrală în sensul comprimărilor trunchiurilor arteriale prin osteofite sau procese tumorale expansive - reduc panta ascendentă și fac să dispară unda dicrotă (fig. 197).

Trombozele trunchiurilor mari arteriale produc de asemenea aplatizări ale undei REG, reducerea unghiului de pantă, creșterea duratei sale de partea procesului compresiv sau trombotic.

Resencefalografia este o metodă ușor de folosit, bine su-

portată de bolnavi, ușor de interpretat, constituind un mijloc

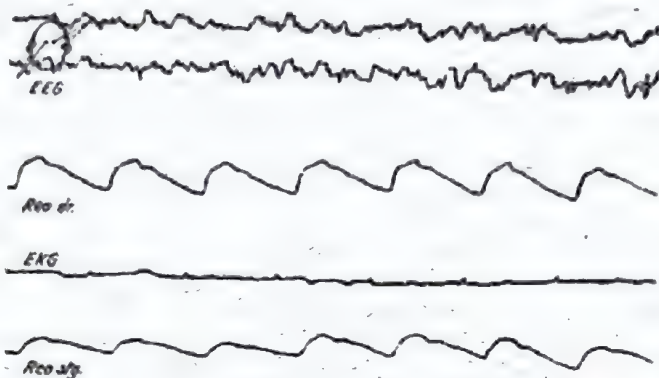


Fig. 197 - RKG. în tumoră emisfer stîng

eficace în aprecierea vascularizației creierului în traumatisme cranie-cerebrale, în tumori ale țesutului cerebral, tromboze, hipertensiunea arterială sau în scleroza cerebrală.

VI. ULTRASONOENCEFALOGRAFIA

Ultrasonoencefalografia (USEG) este cunoscută și sub denumirea de eosencefalografie sau sosencefalografie (SEG) și se bazează pe proprietatea ultrasunetelor de a traversa medii diferite și de a fi reflectate de planul ce separă mediile cu densități diferite.

Scala cu care este prevăzut aparatul, ne indică distanța ce separă locul de emisiune al ultrasunetelor de peretele ce le reflectă, încît metoda ne indică ușor localizarea anumitor structuri normale și patologice din cutia craniană.

Este o metodă ușor de folosit, nu cere din partea bolnavului, decît să rie liniștit în timpul examenului.

Bolnavul este plasat pe un scaun în poziție șezîndă, aplicîndu-i-se transducerea pe pielea capului prin intermediul unei paste conductoare, în zona de deasupra pavilionului urechii.

Pentru explorarea conținutului cutiei craniene se folosesc ultrasunete de 1-2 megacikli/sec. emise de niște cristale piezoelectrice în impulsuri periodice, pentru a nu se suprapune ultrasunetul emis cu cel reflectat. Astfel se folosește un emi-

țâter de înaltă frecvență, un amplificator și un osciloscop pentru vizualizarea graficului, iar ecranul fluorescent este prevăzut cu o scală gradată, pentru a putea aprecia distanța de la planul ce reflectă ultrasunetul.

Transducerea este plasată în mod convențional, mai întâi în partea dreaptă a cutiei craniene, înregistrând transmisia de la dreapta spre stînga și apoi se schimbă deasupra pavilionului urechii, pe scalp de partea stîngă, pentru transmisia de la stînga spre dreapta.

Traseul ultrasoneencefalografic normal, prezintă trei deflexiuni verticale numite și ecouri sau semnale (fig. 198).

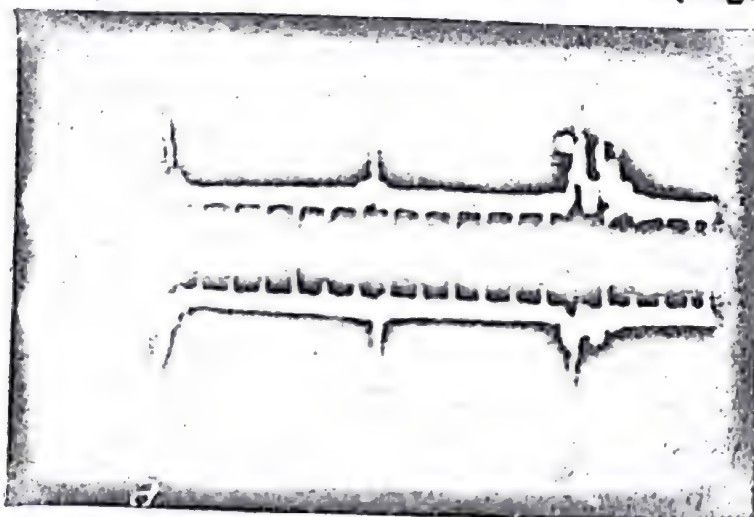


Fig. 198 - USSEG normală

- | | |
|--|--------------------------|
| A - Transmiterea de la dreapta spre stînga | a- semnal de intrare |
| B - Transmiterea de la stînga spre dreapta | b- semnal de ieșire |
| | c- semnal complex median |

- semnalul de intrare (a) - ce reprezintă trecerea ultrasunetului prin învelișurile craniului de diverse densități;

- semnalul de ieșire (b) - care reprezintă planul de separare scalp-aer, situat la aproximativ 15 cm de semnalul de intrare ;

- semnalul complexului median - de cea mai mare importanță în USSEG care trebuie să se suprapună perfect, în transmisile de la dreapta la stînga, cu cele din sens invers. El reprezintă pereții ventriculului III

Semnalele amintite se înregistrează sub formă de spot

luminescențe sau ecoușuri din câteva deflexiuni apropiate între ele, dând de multe ori semnalului median aspectul literei M.

Se mai pot înscrie și câteva deflexiuni suplimentare, date de apariția ecourilor la trecerea ultrasunetului prin formațiuni nervoase cu densități diferite cum ar fi nucleul lenticular, talamusul, fasciculul mamilotahic sau lichidul cefalorahidian din vecinătate (fig. 199).

Acestea au uneori aspect pulsatil și se înregistrează în special la copii.

În cele două conducări amintite poziția semnalului median față de semnalul de intrare și de ieșire trebuie să fie aceeași.



Fig. 199

U.S.E.G. cu semnale suplimentare normale.

Aspecte USEG în patologia cerebrală

Atât în hematoame, ca urmare a traumatismelor craniocerebrale, în tumorile cerebrale, în afecțiuni vasculare cât și în colecțiile purulente sau parazitare ale creierului, USEG ne poate da indicații prețioase, traduse prin deplasarea spotului median de la linia de zero central spre dreapta sau spre stînga. Milimetrul de deplasare al spotului central, denotă granițele procesului tumoral, ale colecției septice, ale hematomului, etc.

Ultrasonografia ne poate lămuri localizarea procesului patologic, în zona extradurală, subdurală sau parenchimatoasă, în toate aceste cazuri dînd același aspect, de deplasare al spotului median (fig. 200).

Cele mai mari deplasări ale spotului median se întîlesc în cazul tumorilor temporale și se diagnostichează foarte ușor, datorită poziției de amplasare a transducerului.

În cazul chisturilor parazitare USEG evidențiază de asemenea deplasări ale ecoului median, iar în hidrocefalie, o dublare a spotului median.

Există și o altă metodă mai complicată, numită tomogra-

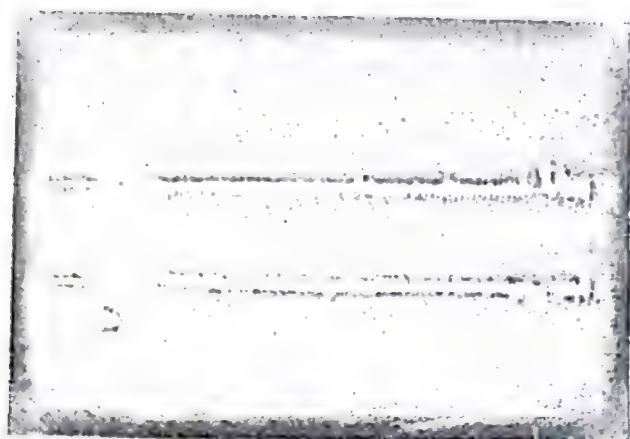
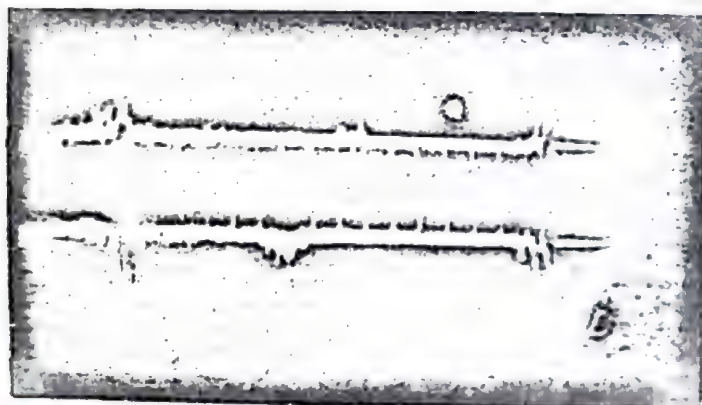


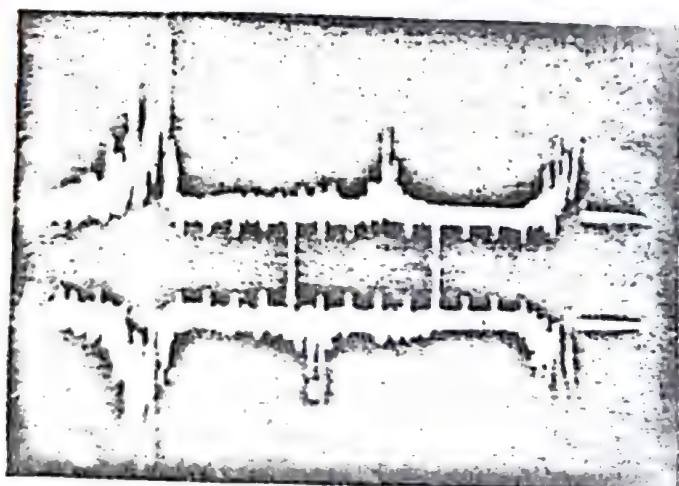
Fig. 200

Deplasarea complexului median
spre stînga

A - hematom extradural tem-
poral drept;



B- hematom subdural
frontal drept;



C- tumoră temporală
dreaptă.

sonografia care deplasează transducerul pe scalp, în lungul unor
coordonate trasate pe hărți speciale; în acest fel se explorează
tot creierul. Cele mai variate date, ni le dă și în această metodă
tot poziția spotului median, ținînd cont că în fiecare punct de
plasare al transducerului, se întîlnesc tot alte structuri de den-
sități diferite. Metoda este mai completă pentru că poate aprecia
mai fidel localizarea tumorilor profunde, centrul acestora, dar

interpretarea se pretează la erori mai mari.

După îndepărtarea chirurgicală a procesului compresiv endocranial, ultrasonografia ne arată o revenire la normal a poziției spotului median, constituind o bună metodă de verificare a eficienței actului operator sau de diagnosticare a unei recidive (fig. 201).

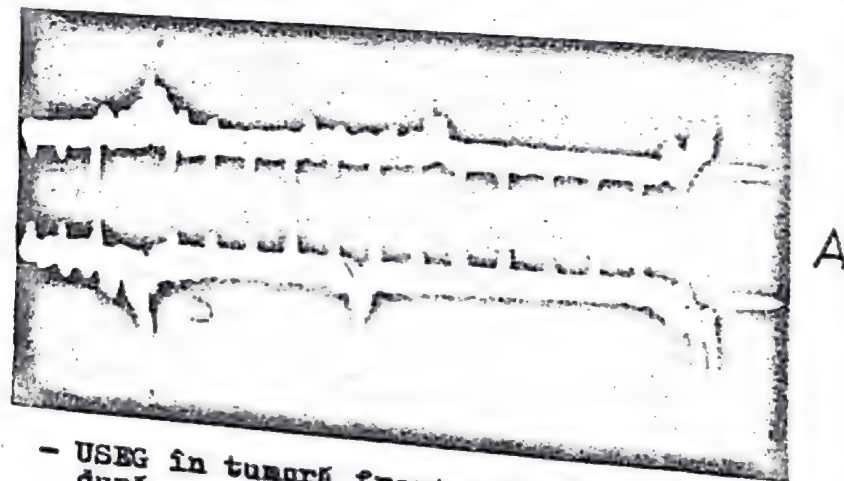
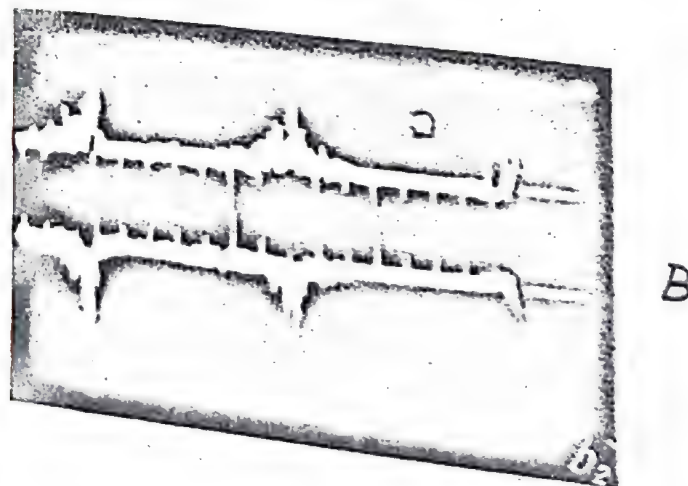


Fig. 201 - USEG în tumoră frontală dreaptă (A) și după extirpare (B).



VII. TERMOGRAFIA

Termografia este metoda de diagnosticare a unor procese patologice folosind înregistrarea radiațiilor infraroșii emise de diverse regiuni cerebrale.

Lungimea de undă a radiațiilor infraroșii este de aproximativ $10\ \mu$. Se folosește o oglindă ce culege aceste radiații și le proiectează pe un termistor, care transformă energia calorică în semnal electric. Un sistem de amplificare și conectare, traduce semnalul electric în impuls luminos, care va impresiona un film fotografic și va da conturul termogramei.

Regiunile mai calde ale creierului apar pe termogramă mai intens luminate. Metoda poate decela variații de temperatură de $0,1-0,2^\circ\text{C}$ de la o zonă la alta.

Afecțiunile cerebrale care produc reducerea fluxului sanguin în regiunea respectivă și deci scăderea temperaturii locale, vor apare pe termogramă mai puțin luminate. Este cazul accidentelor vasculare cerebrale, trombozelor de arteră carotidiană, hematoamelor subdurale sau parenchimatoase, care apar pe "termograma calorică" sau termogramă, sub forma unor centururi întunecate (fig. 202).



Fig. 202

Termograma în meningiem frontal drept.

În cazul unor tumori cerebrale bine vascularizate cum sînt glioblastomurile, datorită irigației crescute de la nivelul lor, temperatura crește și termograma ne evidențiază o zonă mai luminoasă decît zonele învecinate.

Termografia evidențiază, cu alte cuvinte, aspectele irigației sanguine a zonelor subcutanate explorate, dînd pînă la un punct indicații și asupra deficiențelor metabolice locale.

Este o metodă limitată și nu aduce date suficient de concludente, mai greu suportată de bolnav, pentru că se impune raderea părului de pe craniu.

VIII. FOLOSIREA IZOTOPIILOR RADIOACTIVI ÎN EXPLORAREA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Izotopii radioactivi se folosesc curent în zilele noastre, pentru aprecierea unor tulburări de hidrodinamică a lichidului cefalo-rahidian, de depistare a tumorilor sau a afecțiunilor vasculare cerebrale.

Scintigrama înscrisă după fixarea elementului radioactiv la nivelul anumitor sene, ne dă date precise asupra delimitării procesului patologic, al localizării lui, al tulburărilor metabolice locale. S-a folosit mai de mult RISA (radicalbumina serică umană marcată cu ^{131}Iod) - în doze de 5-7 micro ci/kg - avînd de avantajul unei mari iradierii a organismului, pentru că izotopul are un timp prelungit de înjumătățire fizică.

În general se folosesc radionuclizi care să aibă o trecere prin creier suficientă determinărilor scintigrafice și care nu se stochează în anumite sene.

Sînt de preferat radionuclizii emițători de radiații γ , pentru că cele α și β nu traversează planuri mai groase de 1-2 cm și nu se pot folosi în explorarea creierului și măduvei spinării, acoperite de planuri musculare și osoase. Emițătorii γ dau o bună imagine scintigrafică datorită unui număr mare de dezintegrări și produc o iradiere redusă față de ceilalți emițători.

Ca emițători de radiații γ se folosesc ^{131}I , ^{51}Cr , ^{42}K , ^{76}Br , ^{203}Hg . etc.

Pentru explorarea debitului circulator cerebral se folosesc gazele inerte marcate, ca ^{133}Xe , ^{85}Kr . În intervențiile neurochirurgicale se folosește ^{32}P , ^{42}K , care emit numai β .

Cel mai folosit emițător la ora actuală este tehneciul - $^{99\text{m}}\text{Tc}$, radionuclid cu viață scurtă, care se administrează fie per oral, fie intravenos; scintigrama se realizează la 1-3 ore după administrarea radionuclidului.

În stare normală bariera hematoencefalică nu permite pătrunderea ionului tehneciului.

Pentru scintigrama cerebrală se folosește o doză cuprinsă între 5 și 10 mCi, realizîndu-se o iradiere a organismului de

lee de ori mai mică decât în cazul folosirii ^{131}I .

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ fixându-se mult în pielea capului și în mușchii, scintigrama cerebrală nu dă o imagine prea clară. Are afinitate mare pentru tumori, în special pentru meningioame și glioblasteame și mai puțin pentru chisturile parazitare.

Accidentele cerebrale vasculare de tip ictus cerebral, se pot evidenția pe scintigrama cu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ arătându-le sediul și întinderea.

Se mai folosește și diuretice mercuriale marcate cum ar fi Neohydrin marcat cu ^{203}Hg , care are o afinitate crescută în special pentru celulele tumorale puțin vascularizate ca astrocitoamele sau metastazele, folosit și în radichistografia acestora. Se elimină rapid din organism și este mai puțin toxic decât $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Scintigrama se realizează măcar în două poziții ale capului, adică anteroposterior și lateral de partea unde se semnalează clinic procesul patologic. Bolnavul stă culcat în decubit dorsal, ventral sau lateral, după zona pe care dorim s-o explorăm.

Procesele neformatoare situate în regiunea bazală, cencefalică sau în loja posterioară, sînt mai greu de evidențiat pe scintigramă.

După natura anatomicopatologică a tumorii, cea mai expresivă imagine scintigrafică o dau meningioamele, apoi glioblasteamele (fig. 203). În tumorile hipofizare diagnosticul de certi-

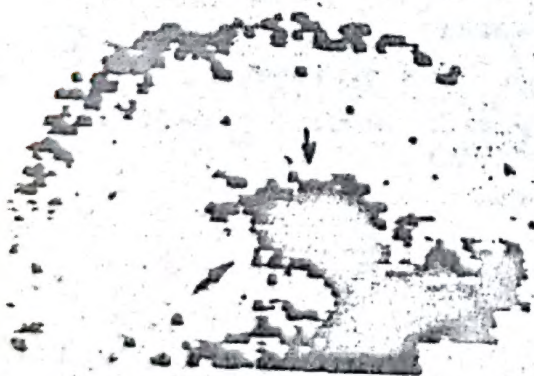


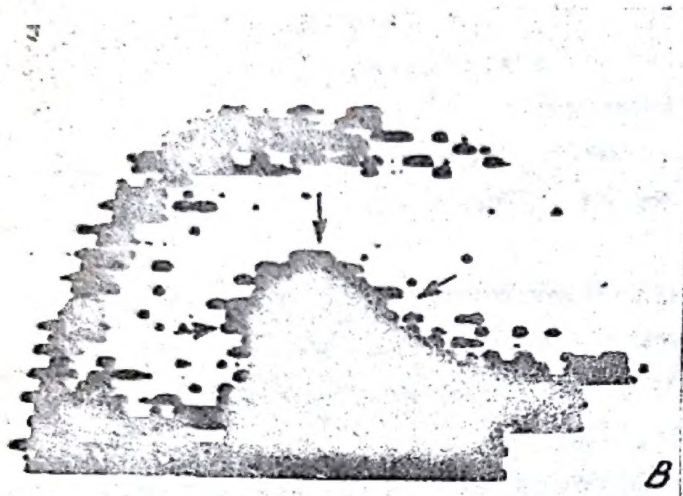
Fig. 203 A și B

Scintigrama cu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ glioblastom

A- meningiom paracentral

tudine este sub 5%. Zonele tumorale apar pe scintigramă sub forma unor zone cu radioactivitate mult mai mare decât a regiunilor vecine - deși de multe ori se suprapun imagini tumorale

esease, care pot fi excluse printr-o radiografie simplă a craniului.



Meningiom
B- temporal drept

Afecțiunile vasculare cerebrale - cum ar fi hemoragiile sau spasmele cerebrale cu apariția zonelor de ischemie, sînt bine detectate scintigrafic și în timp imaginea se reduce dacă este vorba de un proces tranzitoriu. Arteriografia cerebrală cu substanțe de contrast, completează scintigrafia în diagnosticarea tuturor afecțiunilor cerebrale, putîndu-se localiza procesul patologic în proporție de peste 90 %.

În comparație cu meningioma, glioblastomul prezintă pe scintigramă un contur mai neregulat, iar metastazele au un diametru mediu mai mic decît meningiomele.

În leziunile cerebrale netumorale, cum ar fi cazul hematomului subdural sau epidural - scintigrama are aspect de semilună lipită la zona de mare activitate a pielii capului (fig. 204).



Fig. 204

Hematom subdural temporal
stîng

Centuzia cerebrală are aspect scintigrafic ca și hematomul care dispare după 1-2 luni, în timp ce trombozele vasculare se traduc pe scintigramă prin acumulare de substanță pe traiectul vasului afectat.

În afecțiunile cerebrale difuze - ca cele din encefalite, scleroză multiplă, anevrisme mici - scintigrafia nu-și poate aduce un aport evident.

Pentru detectarea precoce a tumorilor măduvei spinării se introduce intrarahidian $100 \mu\text{Ci}$ RISA diluată cu 2 ml lichid cefalorahidian. Scintigrama este foarte concludentă atât în blocajul total medular prin tumoră primară cât și în cazul metastazelor.

Scintigrafia obișnuită este progresiv înlocuită cu metoda scintifotografică, net superioară celei dintâi. Această metodă înregistrează activitatea radioactivă a creierului în cel puțin 6 poziții, dând indicații serioase asupra sediului și întinderii procesului patologic cerebral, bineînțeles în funcție de capacitatea țesutului afectat de a fixa radionuclidul folosit.

Cele mai bune imagini în metoda scintifotografică le dau tumorile emisferelor cerebrale, iar cele de fosă posterioară dau tot un contur șters ca și în metoda scintigrafică obișnuită.

Meningioamele și aici sînt cel mai bine ilustrate (fig. 205) iar cele de fosă posterioară apar mai puțin evidente.



Fig. 205 - Scintifotograma unui meningiom temporal stg.

Din cele relatate se observă că alături de celelalte metode de investigare a sistemului nervos central, folosirea izotopilor radioactivi aduce prețioase date de confirmare sau de infirmare a unui diagnostic, schimbînd optica în conduita terapeutică.

Folosirea la ora actuală a atât de multor izotopi radioactivi și în explorarea sistemului nervos central, arată că încă nu s-a găsit o substanță care să întrunească toate condițiile impuse de explorare.